

Emprego da determinação de monóxido de carbono no ar exalado para a detecção do consumo de tabaco*

UBIRATAN P. SANTOS¹, SILMAR GANNAM³, JULIE M. ABE³, PATRICIA B. ESTEVES³, MARCO FREITAS FILHO³, THAIS B. WAKASSA³, JAQUELINE S. ISSA², MARIO TERRA-FILHO¹, RAFAEL STELMACH¹, ALBERTO CUKIER¹

Introdução: O tabagismo é o principal fator de risco prevenível de morbidade e mortalidade em países desenvolvidos e está em ascensão nos países em desenvolvimento. Apesar deste fato, e do maior conhecimento sobre seus efeitos, a prevalência de tabagistas continua elevada. Com o objetivo de comparar o valor de monóxido de carbono no ar exalado (coex) entre indivíduos fumantes e não fumantes, avaliar fatores que influenciam estes valores entre os que fumam e também avaliar a possível influência do tabagismo passivo, foram medidos níveis de coex em funcionários e pacientes do Instituto do Coração HC-FMUSP. **Materiais e métodos:** Este estudo transversal incluiu 256 voluntários que responderam a um questionário e foram submetidos à mensuração de coex em aparelho micromedidor de CO. **Resultados:** Dos entrevistados, 106 eram do sexo masculino e 150 do feminino e a idade média foi de 43,4 anos ($V_{\min-max}$: 15-83). 107 informaram ser tabagistas, 118 não fumantes e 31 fumantes passivos. A média de coex dos fumantes foi de 14,01ppm ($V_{\min-max}$: 1-44), dos fumantes passivos 2,03ppm ($V_{\min-max}$: 0-5) e, dos não fumantes, 2,50ppm ($V_{\min-max}$: 0-9). Houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo de fumantes e os demais ($p < 0,001$), mas não entre os fumantes passivos e os não fumantes. Foi encontrada correlação positiva entre número de cigarros fumados por dia e valores de coex e negativa entre o intervalo após ter fumado o último cigarro e o valor de coex. Para um valor de corte de coex igual a 6ppm, foram encontradas sensibilidade de 77% e especificidade de 96%. **Conclusão:** A mensuração de coex constitui-se um indicador de fácil emprego, baixo custo, não invasivo e que permite a obtenção de resultado imediato, com o valor de corte de coex de 6ppm apresentando boa especificidade para aferir o hábito tabágico. (*J Pneumol 2001;27(5):231-236*)

Use of breath carbon monoxide as an indicator of smoking status

Introduction: Smoking is the major preventable risk of morbidity and mortality. However, its prevalence is high in developed countries and increasing in developing countries, even though its effects are now better known. The purpose of this study was to compare the exhaled carbon monoxide concentration (exco) between smokers and nonsmokers, evaluate the factors that influence this parameter among smokers and the potential influence of passive smoking by measuring exco in workers and patients of Instituto do Coração HC-FMUSP. **Materials and methods:** This cross study included 256 volunteers who responded to a questionnaire and were submitted to exco measuring with the MicroCo meter device. **Results:** There were 106 males and 150 females. Mean age was 43.4 years ($V_{\min-max}$: 15-83). There were 107 smokers, 118 nonsmokers and 31 passive smokers. Mean exco was 14.01 ppm ($V_{\min-max}$: 1-44) among smokers, 2.03 ppm ($V_{\min-max}$: 0-5) among passive smokers and 2.50 ppm ($V_{\min-max}$: 0-9) among nonsmokers. Significant statistical difference was observed between smokers and the other groups ($p < 0.001$), but not between nonsmokers and passive smokers. A positive correlation was found between the number of cigarettes smoked per day and exco values while there was a negative correlation

* Trabalho realizado nas Divisões de Doenças Respiratórias e de Cardiologia Social do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

1. Divisão de Doenças Respiratórias.
2. Divisão de Cardiologia Social.

3. Acadêmico do 5º ano.

Endereço para correspondência – Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – 05403-000 – São Paulo, SP.

Recebido para publicação em 19/2/01. Aprovado, após revisão, em 14/5/01.

between the exco values and the timing of the last cigarette. For a reference limit value of 6 ppm, sensitivity was 70% and specificity was 96%. **Conclusion:** exco metering is easy to perform, low-cost, noninvasive and allows the obtention of immediate results and the reference limit value of 6 ppm has good specificity to evaluate the smoking habit.

Descritores – Tabagismo. Monóxido de carbono. Poluição por fumaça de tabaco.

Key words – Smoking. Carbon monoxide. Tobacco smoke pollution. Brazil.

Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

CO – Monóxido de carbono

COex – Monóxido de carbono no ar exalado

r – Correlação de Spearman

R – Coeficiente de regressão linear (*forward stepwise*)

ppm – Partes por milhão

INTRODUÇÃO

O tabagismo está associado à etiologia e ao prognóstico de uma série de doenças. É isoladamente o principal fator de risco de morbimortalidade por doenças respiratórias, cardiovasculares e cânceres⁽¹⁾. Apesar desse fato e de pesquisas mostrarem que cerca de 70% dos indivíduos fumantes, quando perguntados, manifestam o desejo de parar de fumar⁽²⁾, a prevalência de tabagismo continua elevada nos países desenvolvidos e com tendência ascendente nos países em desenvolvimento⁽³⁾.

Desde a divulgação, em 1988, de que a nicotina causa dependência⁽⁴⁾, tratamentos têm sido desenvolvidos para auxiliar os indivíduos a deixarem de fumar. Apenas 5% dos tabagistas têm êxito em tentativas de parar de fumar espontaneamente⁽²⁾. Diversos estudos demonstram que o simples aconselhamento do médico durante as consultas pode aumentar essa taxa de sucesso para 10% e que o emprego de técnicas com abordagem comportamental associadas com medicamentos, como a reposição de nicotina e/ou bupropiona, podem elevar as taxas de interrupção do tabagismo a 35%^(2,5-8).

Diferentes métodos e indicadores têm sido propostos para o monitoramento biológico de indivíduos expostos à fumaça de cigarro. A dosagem de carboxi-hemoglobina no sangue, nicotina, tiocianato e a cotinina, principal metabólito da nicotina, mensurados no plasma, saliva ou urina e monóxido de carbono no ar expirado são os indicadores mais conhecidos⁽⁹⁻¹¹⁾. Entretanto, na maioria, esses testes, além de ser relativamente invasivos (coleta de sangue), são trabalhosos, de custo elevado e não permitem resultado imediato. O único método não invasivo, de baixo custo e que fornece resultado imediato consiste na determinação da concentração de monóxido de carbono no ar exalado (coex). Apesar de poder ser influenciado pela poluição gerada pelo tráfego de veículos e eventualmente domiciliar, o emprego da determinação do coex vem-se revelando útil no monitoramento de pacientes envolvidos em programas de cessação de tabagismo. O desenvolvimento de medidores portáteis com custo aces-

sível vem ampliando seu emprego na prática ambulatorial.

No Brasil, recentemente, observa-se o aumento da utilização do coex na prática clínica e em pesquisas⁽¹²⁻¹⁴⁾. A crescente importância e aplicabilidade desse indicador e método de fácil realização (determinação eletroquímica de co), nos programas de cessação de tabagismo no país, justifica estudos para melhor entendimento de seu emprego em nosso meio.

Este trabalho teve como objetivos comparar a concentração de coex em indivíduos fumantes e não fumantes, moradores da cidade de São Paulo, e avaliar fatores – sexo, idade, tabagismo passivo, etnia e escolaridade – que podem influenciar os resultados dessas mensurações, que devem ser levados em conta no uso rotineiro desse método.

MATERIAIS E MÉTODOS

População estudada: Por ocasião do *Dia Mundial de Combate ao Tabagismo (31 de maio de 2000)*, 256 voluntários entre usuários, funcionários e visitantes do Instituto do Coração foram convidados a participar do projeto. Após explicação sobre os objetivos da pesquisa e a importância da veracidade das respostas, os participantes foram questionados sobre idade, sexo, escolaridade, renda e tabagismo e depois submetidos à mensuração do coex. As medições foram realizadas entre 8h00 e 17h00.

Avaliação de monóxido de carbono: O coex foi medido em aparelho *MicroCO Meter* da Micro Medical Ltd., Rochester, RU. Esse aparelho mede a concentração de coex através de um sensor eletroquímico, expressando-a em partes por milhão (ppm). Para a medição foi solicitado ao indivíduo que fizesse uma pausa inspiratória de 20 segundos, a fim de que o CO no sangue entrasse em equilíbrio com o ar alveolar, permitindo ao aparelho estimar com melhor acurácia a concentração de CO no sangue a partir do coex. Após essa pausa, os voluntários eram

orientados a exalar lenta e completamente no bocal do aparelho.

Análise dos dados: Foram realizadas análises descritivas nos diversos grupos estudados.

Os participantes foram reunidos em três grupos: fumantes ($n = 107$), não fumantes mas fumantes passivos ($n = 31$) e não fumantes ($n = 108$), sendo este último grupo constituído por indivíduos que nunca fumaram ($n = 70$) e por ex-fumantes, indivíduos que pararam de fumar há mais de seis meses ($n = 48$) e que negavam tabagismo passivo. Foram considerados fumantes passivos os indivíduos não fumantes que moravam e/ou trabalhavam regularmente com pelo menos um fumante.

Para as análises dos dados foram empregados o programa de análise estatística *Sigma Stat* e os testes do qui-quadrado, ANOVA, correlação de Spearman e regressão linear múltipla (*forward stepwise*). Neste último teste estatístico uma variável dependente é associada a diversas variáveis independentes através de uma relação linear. Cada variável independente é adicionada a essa relação e, caso sua adição melhore a correlação entre as variáveis independentes com a dependente, ela é incluída no teste, caso contrário, é excluída. O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

Dos 256 entrevistados, 106 eram do sexo masculino e 150 do feminino. A idade média do conjunto foi de 43,4

anos ($V_{\text{min-max}}$: 15-83), sem diferença estatisticamente significativa entre fumantes e não fumantes. Quanto à etnia, 157 indivíduos eram brancos, 74 pardos ou negros, 13 amarelos e 12 não tiveram esse dado registrado.

A Tabela 1 mostra as características da população estudada tomando em consideração esses grupos. Houve maior prevalência de homens (56,1%) no grupo de fumantes e de mulheres (69,1%) nos grupos de não fumantes e de fumantes passivos, com diferença estatisticamente significativa ($\chi^2 = 16,4$, $p < 0,001$). Renda e etnia não tiveram associação significativa com a prevalência de tabagismo, $\chi^2 = 3,3$, $p = 0,07$ e $\chi^2 = 9,7$, $p = 0,052$, respectivamente.

Houve domínio, estatisticamente significativo, do nível de instrução superior entre os não fumantes com relação ao observado em fumantes ($\chi^2 = 21,4$, $p < 0,001$).

A análise das medidas de coex revelou diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,001$) quando comparados os grupos de fumantes com os de não fumantes e fumantes passivos, mas não entre estes dois últimos grupos. Sexo e idade não influenciaram os valores de coex (Tabela 2).

A média de cigarros fumados por dia foi de $17,7 \pm 9,4$ e a média do tempo decorrido entre o último cigarro e a medida de coex foi de $4,8 \pm 7,0$ horas. Entre os tabagistas, apenas o número de cigarros fumados por dia (coeficiente de correlação de Spearman de 0,4) e o tempo decorrido entre o último cigarro e a medida de coex (coeficiente de correlação de Spearman de -0,6) se correlacio-

TABELA 1
Associação entre tabagismo, sexo, idade, escolaridade e etnia

		Fumantes		Não fumantes ²		Fumantes passivos ³		χ^2
		n	%	n	%	n	%	
N		107	41,8	118	46,1	31	12,1	
Sexo	M	60	56,1	37	31,4	9	29	16,4 $p < 0,001$
	F	47	43,9	81	68,6	22	71	
Escolaridade	Até 1º grau	37	34,6	26	22	9	29	21,4 $p < 0,001$
	2º grau	38	35,5	32	27,1	15	48,4	
	Superior	32	29,9	57	48,3	7	22,6	
	Sem registro	0	0	3	2,5	0	0	
Etnia	Branca	66	61,7	76	64,4	15	48,4	9,7 $p = 0,052$
	Negra	34	31,8	28	23,7	11	38,7	
	Amarela	4	3,7	8	6,8	1	3,2	
	Sem registro	3	2,8	6	5,1	3	9,7	
Idade ¹		44,2 \pm 12,9		43,4 \pm 14,9		40,5 \pm 15,3		

1 Média \pm desvio padrão.

2 Corresponde aos indivíduos que nunca fumaram e aos ex-fumantes.

3 Indivíduos não fumantes, que referiram conviver com fumantes.

TABELA 2

Valores médios de COex em relação ao tabagismo, sexo e idade

	COex ppm			
	Mediana	Média	Desvio padrão	Varição
Não fumantes ¹	2,0	2,5	2,1	0-9
Fumantes passivos ²	1,0	2,0	1,9	0-5
Fumantes*	13,0	14,0	9,3	1-44
• Fumantes ≥ 60 anos	14,5	15,4	11,0	
• Fumantes < 60 anos	13,0	13,8	9,0	
• Homens fumantes	13,0	13,5	8,5	
• Mulheres fumantes	13,5	14,4	9,9	

1 Corresponde aos indivíduos que nunca fumaram e aos ex-fumantes.

2 Grupo não incluído nos não fumantes.

* p < 0,001 quando se comparam fumantes com não fumantes.

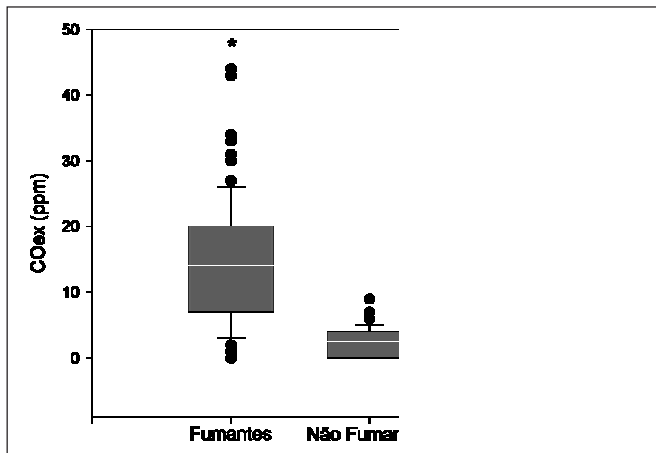


Figura 1 – Valores de COex em fumantes, não fumantes e fumantes passivos. As linhas no interior de cada caixa indicam os valores da média e mediana, enquanto as margens referem-se aos percentis. (* p < 0,001)

naram significativamente (p < 0,001) com os valores de coex (Figuras 2 e 3).

A análise de regressão linear múltipla (*forward stepwise*) resultou na equação: $COex = 10,5 - (0,51 \times tempo\ decorrido\ entre\ o\ último\ cigarro\ e\ a\ medida\ de\ coex) + 0,38 \times número\ de\ cigarros\ fumados/dia$, e revelou um coeficiente de correlação (R) de 0,52 para tempo decorrido entre o último cigarro e a medida de coex. Ao adicionar a segunda variável independente, obteve-se um coeficiente de correlação (R) de 0,63 (p < 0,001), ou seja, 63% da variação da medida de coex podem ser explicados por essas duas variáveis, com maior influência (52%) da primeira.

O tempo de início do tabagismo não apresentou correlação significativa com coex.

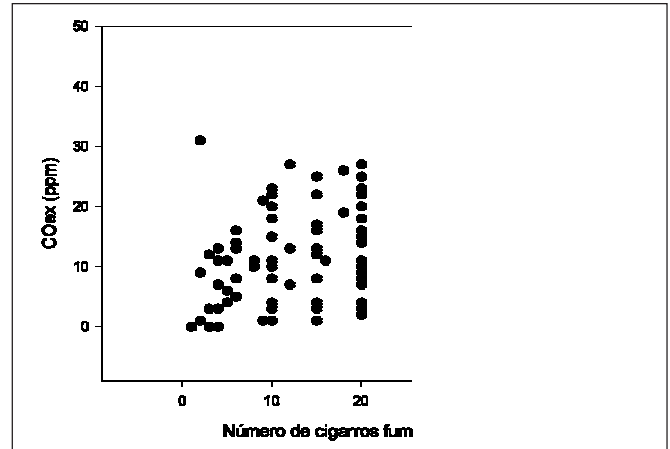


Figura 2 – Correlação entre COex e número de cigarros. O gráfico mostra a dispersão dos valores de COex em relação ao número de cigarros fumados por dia.

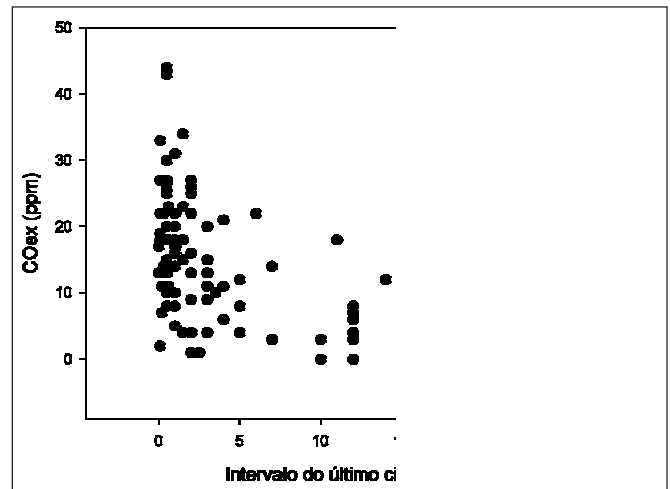


Figura 3 – Correlação entre COex e consumo do último cigarro. O gráfico mostra a dispersão dos valores de COex em relação ao tempo decorrido entre o consumo do último cigarro e a medida de COex.

O emprego de 6ppm como valor de limite de referência de coex para detectar fumantes revelou sensibilidade de 77%, especificidade de 96%, valor preditivo positivo de 93%, valor preditivo negativo de 85% e razão de verossimilhança positiva de 19,3 e negativa de 0,24.

DISCUSSÃO

O co inalado liga-se à hemoglobina, dando origem à carboxi-hemoglobina (COHb). Apresenta meia-vida de aproximadamente 5-6 horas, podendo permanecer no sangue por até 24 horas a depender de uma série de fatores, como ventilação pulmonar e atividade física^(11,15).

Apesar de existirem outras causas de exposição a CO, como a poluição ambiental, o tabagismo passivo e a exposição ocupacional, a causa mais freqüente de altos níveis de COex decorre do tabagismo⁽¹⁵⁾. O CO, por ser um dos produtos finais do metabolismo do grupo heme das proteínas, tais como hemoglobina, mioglobina e citocromos, tem sua produção aumentada em pacientes com hemólise aguda ou após transfusões sanguíneas e também em doenças inflamatórias do pulmão, como fibrose cística, asma e DPOC, dentre outras^(13,16,17). Entretanto, a elevação de COex decorrente de doenças inflamatórias, metabolismo de hemácias e exposição ambiental habitualmente não atinge os níveis observados em fumantes, razão pela qual é possível utilizar com boa segurança esse indicador para o monitoramento biológico do tabagismo.

No estudo realizado, os valores médios observados em não fumantes e em fumantes revelaram-se significativamente diferentes. Esses valores permitem diferenciar com elevada especificidade pessoas que fumam, não apenas em estudos epidemiológicos, mas individualmente. Nenhum indivíduo pertencente ao grupo de não fumantes apresentou valor de COex superior a 9ppm e apenas seis (4%) mostraram valores de COex acima de 6ppm.

O emprego do valor limite de referência de normalidade de 6ppm, embora não tenha mostrado boa sensibilidade (77%), evidenciou elevada especificidade (96%). Esse resultado é semelhante aos achados de Middleton e Morice⁽²⁰⁾ que, utilizando o mesmo valor de corte (6ppm), obtiveram 79 e 98% de sensibilidade e especificidade, respectivamente, e inferior ao obtido por Jarvis *et al.*⁽¹⁸⁾, que mostraram sensibilidade de 90% empregando 8ppm como valor de corte.

Apesar de trabalhos recentes sugerirem o uso de 6ppm ou 8ppm como valor limite de referência de normalidade^(11,15), muitos estudos ainda utilizam 10ppm como esse valor^(13,14,19). Entretanto, os resultados do presente trabalho, assim como outros prévios^(18,20), indicam que 10ppm é um valor alto para um teste de *screening*, por perder em sensibilidade. Indivíduos que são submetidos a avaliação pela manhã e que negam persistirem fumado, embora possam ter fumado até à noite do dia anterior, podem ter eliminação de COex aumentada pela realização de exercícios e apresentarem valores de COex menores do que o esperado e ser erroneamente classificados como não tabagistas. Esse é um fato extremamente importante na prevenção primária e nos programas de cessação de tabagismo, visto que fumantes saudáveis podem praticar atividade física regular e, portanto, ter baixos níveis de COex após a realização de exercícios. Utilizando-se 6ppm como valor de corte ao invés de 10ppm, será possível detectar com maior probabilidade esses fumantes, permitindo intervenção médica mais apropriada nos programas de cessação de tabagismo.

O fato de a idade e o sexo não influenciarem os valores de COex encontrados sugere que o mesmo valor de corte pode ser usado independentemente dessas variáveis.

Não houve diferença significativa entre os valores de COex encontrados nos indivíduos não fumantes e nos fumantes passivos, sugerindo não ser este indicador adequado para a identificação de fumantes passivos, contrariamente ao observado por Laranjeira *et al.*⁽¹⁴⁾ em estudo sobre exposição à fumaça do tabaco em garçons. Deve ser registrado com relação a esse estudo, que comparou valores de COex no início e final do turno de trabalho, o fato de não ter levado em conta a variação que pode ocorrer durante o dia nos valores de CO ambiental em cidades como São Paulo, principalmente em função da emissão por veículos automotores. No presente estudo, uma limitação para essa comparação decorreu do fato de não ter sido estabelecida quantificação da exposição passiva à fumaça de cigarro.

Para estimar o efeito tabagismo passivo parece-nos mais apropriado, como sugerem outros autores, o emprego da dosagem da cotinina em líquidos biológicos, indicador mais adequado por não ser influenciado pela exposição ambiental a CO e possuir meia-vida mais longa, cerca de 19h, embora exija método analítico mais trabalhoso e de custo elevado⁽²¹⁾.

O número de cigarros fumados por dia e o tempo decorrido entre a medida de COex e o último cigarro fumado influenciaram os resultados e, portanto, são importantes na interpretação dos valores de COex encontrados.

Conforme anteriormente referido, é preciso ter presente que a concentração de COex pode estar aumentada em uma série de doenças pulmonares inflamatórias, como bronquiectasias, asma e discinesia ciliar primária, condições em que podem ser observados valores aproximados de 7ppm^(16,17). Assim, valores entre 6 e 10ppm de COex em indivíduos com doenças pulmonares devem ser vistos com reserva e, sendo disponível, deve-se mensurar a cotinina urinária, como sugerido por outros autores^(20,21). No estudo por nós realizado, não foi possível determinar a existência de doenças pulmonares associadas.

Em cidades onde a poluição ambiental apresenta concentrações elevadas de CO, originadas de fontes industriais e principalmente do tráfego, é preciso levar em conta a condição de trabalho e de moradia, que podem exercer influência nos valores observados. Dados fornecidos pela Companhia de Engenharia de Tráfego registram na cidade de São Paulo picos de tráfego entre 7h00 e 9h00 e entre 16h00 e 20h00, semelhante ao que ocorre em outras cidades do mundo, com os valores de CO ambiental refletindo as variações diárias do tráfego de veículos⁽¹¹⁾.

Este estudo permite concluir ser a determinação de COex, através de monitor portátil com sensor eletroquímico, um procedimento de fácil e rápida realização, de

baixo custo, não invasivo, que permite a obtenção de resultado imediato e diferenciar com boa segurança indivíduos fumantes de não fumantes, sendo muito útil em programas de cessação de tabagismo, à medida que diversos estudos^(12,18,20) mostram que parcela dos indivíduos que persistem fumando, quando perguntados, negam essa condição.

O número de cigarros por dia e o tempo decorrido entre fumar o último cigarro e a aferição de coex são os principais fatores a ser levados em conta na interpretação dos resultados.

O valor de corte para coex de 6ppm revelou boa sensibilidade, especificidade e valores preditivos.

Esse procedimento não se revelou adequado para a detecção de fumantes passivos, muito embora a não quantificação da exposição no presente estudo não permita generalizar essa conclusão.

Novos estudos que levem em conta os efeitos da poluição do ar, especialmente em cidades como São Paulo, poderão trazer dados mais esclarecedores sobre o emprego desse indicador.

REFERÊNCIAS

1. <http://tobacco.who.int>.
2. A US Public Health Service Report. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence. JAMA 2000;283:3244-3254.
3. Collishaw NE, Lopez AD. The tobacco epidemic: a global public health emergency. Tobacco Alert. Geneva: World Health Organization, 1996.
4. US Office on Smoking and Health. The health consequences of smoking: nicotine addiction. A report of Surgeon General. Rockville (MD), 1988 [DHHS Publ No. 88-8406].
5. Raw M, Mcneill A, West R. Smoking cessation guidelines for health professionals: a guide to effective smoking cessation interventions for health care system. Thorax 1998;53(Suppl 5, Part1):S3-S7.
6. Tonnesen P, Paoletti P, Gustavsson G, et al. Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: results from the European CEASE trial. Eur Respir J 1999;13:238-246.
7. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. N Engl J Med 1999;340:685-691.
8. Prochazka AV. New developments in smoking cessation. Chest 2000; 117:169S-175S.
9. Galanti LM, Godding V. Are biological markers useful to predict the outcome of smoking cessation? Annual European Respiratory Society Congress, 1999 Oct 9-13; Madrid, Spain.
10. Benowitz NL. The use of biologic fluid samples in assessing tobacco smoke consumption. In: Grabowsky J, Bell C, eds. Measurement in the analysis and treatment of smoking behavior. Washington, DC: National Institute of Drug Abuse, 1983; NIDA Research Monograph 48.
11. Organisation Mondiale de la Santé. Monoxyde de Carbone. Séries Critères d'hygiène de l'environnement 13. Genève, 1981.
12. Gannam S, Santos UP, Ribeiro M, et al. Tabagismo em pacientes internados no Hospital das Clínicas da FMUSP. Poster apresentado no Hospital das Clínicas de 29/8 a 5/9/2000.
13. Issa JS, Forti N, Giannini SD, et al. Intervenção sobre tabagismo realizada por cardiologista em rotina ambulatorial. Arq Bras Cardiol 1998; 70:271-274.
14. Laranjeira R, Pillon S, Dunn J. Environmental tobacco smoke exposure among no-smoking waiters: measure of expired carbon monoxide levels. São Paulo Medical Journal/Rev Paul Med 2000;118:89-92.
15. Vesley A, Takeuci A, Rucker J, et al. Effect of ventilation on CO clearance in humans. Am J Resp Crit Care Med 1999;159:A767.
16. Hovarth I, Loukides S, Wodehouse T, et al. Increased levels of exhaled carbon monoxide in bronchiectasis: a new marker of oxidative stress. Thorax 1998;53:867-870.
17. Zayasu K, Sekizawa K, Okinaga S, et al. Increased carbon monoxide in the exhaled air of asthmatic patients. Am J Respir Crit Care Med 1997;156:1140-1143.
18. Jarvis MJ, Tunstall-Pedoe H, Feyerabend C, et al. Comparisons of tests used to distinguish smokers from non-smokers. Am J Public Health 1987;77:1435-1438.
19. Peterson EL, Johnson CC, Ownby DR. Use of cotinine and questionnaires in the evaluation of infant exposure to tobacco smoke in epidemiologic studies. J Clin Epidemiol 1997;50:917-923.
20. Middleton ET, Morice AH. Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit. Chest 2000;117:758-763.
21. Haufroid V, Lison D. Urinary cotinine as a tobacco smoke exposure index: a minireview. Int Arch Occup Environ Health 1998;71:162-168.