

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

Avaliação da eficácia da vareniclina na cessação do tabagismo

Evaluation of the effectiveness of the varenicline in the ceasing of the tobaccoism.

Laura Böckmann Alves

Porto Alegre – Junho 2010

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE FARMÁCIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO**

Avaliação da eficácia da vareniclina na cessação do tabagismo

Evaluation of the effectiveness of the varenicline in the ceasing of the tobaccoism.

Laura Böckmann Alves

Trabalho de Conclusão da Disciplina de Estágio Curricular em Farmácia

Prof^a Dr. Tânia Alves Amador
Orientadora

Farm. Ricardo Soares Gioda
Co-Orientador

Porto Alegre – Junho 2010

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO.....	07
METODOLOGIA.....	10
RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	11
CONCLUSÃO.....	23
AGRADECIMENTOS.....	24
REFERÊNCIAS.....	25

APRESENTAÇÃO

O presente trabalho de conclusão foi elaborado na forma de artigo científico conforme as normas para autores da Revista Brasileira de Farmácia.

As normas foram anexadas ao final do trabalho para, se necessário, consulta da banca examinadora.

RESUMO

O presente artigo tem por objetivo apresentar uma revisão sobre a eficácia da vareniclina como fármaco usado para a cessação do tabagismo. Vareniclina é um medicamento antitabagismo lançado em 2007 pelo laboratório Pfizer, com o nome comercial de Champix. As referências usadas foram buscadas nas seguintes bases de dados: *Medline* (via Bireme), *Scielo* e Pubmed, além da utilização de estudos publicados no “*Journal Of the American Medical Association*” (*JAMA*). De acordo com as revisões analisadas, a vareniclina é eficaz no tratamento antitabagismo, obtendo-se um bom nível de abstinência nos primeiros meses, entretanto, este benefício inicial decai ao longo do tempo. São necessário mais estudos clínicos e pós-venda para confirmar a tolerabilidade e a eficácia deste medicamento, principalmente, em grupos de pacientes com co-morbidades como doenças cardíacas ou distúrbios psiquiátricos que não foram incluídos na maioria dos estudos.

ABSTRACT

This article aims to present a review on the effectiveness of varenicline, a drug used for smoking cessation. Varenicline is an anti-smoking drug launched in 2007 by Pfizer, with the corporate name Champix. The references used were sought in the following databases: Medline (via BIREME), SciELO and Pubmed, as well as on studies published in JAMA. According to the reviews examined, varenicline is effective in treating antitobaccoism, obtaining a good level of abstinence in the early months, however, this initial benefit declines over time. Are needed more clinical studies and postmarketing studies to confirm the tolerability and efficacy of this drug, especially in groups of patients with comorbidities such as heart disease or psychiatric disorders were not included in most studies.

INTRODUÇÃO

O tabagismo é considerado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) a principal causa de morte evitável em todo o mundo.

A estimativa da OMS é que um terço da população mundial adulta, em torno de um bilhão e duzentos milhões de pessoas - das quais duzentos milhões são mulheres - sejam fumantes. Estima-se que quase 47% de toda população masculina e 12% da população feminina no mundo fumem. Nos países em desenvolvimento os fumantes compõem 48% da população masculina e 7% da feminina e nos países desenvolvidos o número de mulheres mais do que triplica: 42% dos homens e 24% das mulheres têm o hábito de fumar. Por outro lado, verifica-se que a população masculina global de fumantes diminui lentamente. É previsto que a epidemia em mulheres atinja seu máximo no século 21, com estimativa de 532 milhões de mulheres fumantes em 2025¹.

A prevalência do uso do tabaco pode ser consequência de tradições populares ou modismos e, muitas vezes, é estimulada pela mídia ou pelo apelo econômico do setor industrial².

No Brasil foi realizada uma pesquisa pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA)³ entre os anos de 2002 e 2003 que estimou a prevalência, total e por sexo, do tabagismo. O maior percentual de fumantes foi encontrado em Porto Alegre, com 25,2% e o menor percentual foi de 12,9% em Aracajú. Constatou-se que as cidades menos populosas e menos industrializadas apresentaram percentuais menores de fumantes e, em todas as cidades, a estimativa pontual do percentual de fumantes foi maior entre os homens quando comparados com as mulheres⁴.

Segundo Frances & Franklin Jr.,⁵ o álcool e o tabaco continuam sendo as substâncias mais usadas e abusadas e as que impõem maior risco à saúde. Entre as inúmeras consequências do fumo, pode-se citar a interação com outras substâncias químicas, como é o caso dos medicamentos, já que os componentes do cigarro podem reduzir o nível plasmático de vários fármacos, como os antidepressivos e os antipsicóticos pela indução de enzimas hepáticas⁶. A aspiração direta (fumantes ativos) ou indireta (fumantes passivos) de ar poluído no momento do fumo traz inúmeras consequências graves à saúde e, portanto, há um intenso esforço mundial no sentido de promover a cessação do tabagismo mediante o

emprego de múltiplas estratégias⁷.

Diferentes intervenções são feitas ao redor do mundo para a cessação do hábito de fumar, tanto medicamentosas como não-medicamentosas. Existem diversas publicações relatando o impacto dessas intervenções, servindo de modelo e estímulo para sua repetição em outros cenários. Dentre as intervenções realizadas, encontram-se fármacos que promovem a cessação do tabagismo, a manutenção continuada da abstinência, o impedimento de recidivas, a redução dos sintomas da abstinência decorrentes da supressão do fumo e a diminuição do prazer associado ao ato de fumar⁷.

Em geral, os tratamentos farmacológicos atuais seguem diferentes mecanismos de ação no sistema nervoso central, provocando alterações positivas no indivíduo abstinente, reduzindo o desejo de fumar, a ansiedade e a compulsão, como no caso de alguns antidepressivos, ou mimetizando o efeito da própria nicotina, como no caso dos adesivos e goma de mascar⁸.

Como exemplo, pode-se citar a bupropiona, um medicamento com ação pró-dopaminérgica que age no circuito de gratificação cerebral devido à liberação aguda de dopamina no *núcleo accumbens*, local responsável pelo efeito prazeroso do cigarro. Entretanto, a nicotina do cigarro possui uma ação muito mais aguda na liberação de dopamina, sendo tênue este efeito por parte da bupropiona⁹. Já a Terapia de Reposição da Nicotina (TRN) pode ser útil em muitos casos quando associada com a terapia-cognitivo-comportamental (TCC). Segundo Gilbert e Warburton *apud* Pedroso e colaboradores¹⁰ com o complemento da terapia não farmacológica (terapias comportamentais e aconselhamentos) há a possibilidade de mudanças permanentes na cessação do fumo. Com relação à (TRN), a nicotina objetiva substituir, gradativamente, àquela dos cigarros, reduzindo os sintomas da abstinência que acompanham a cessação do fumo, auxiliando os fumantes. Já existem evidências em estudos^{11, 12} que há uma maior eficácia no tratamento para cessação do tabagismo em indivíduos que reduzem o número de cigarros consumidos em comparação àqueles que realizam abstinência total.

Tanto terapias não medicamentosas quanto estratégias medicamentosas foram avaliadas e estudadas na revisão sistemática realizada por Moher e colaboradores¹³. Intervenções individuais compreenderam terapia de grupo (10 estudos), aconselhamento individual (7 estudos), substituição por nicotina (5 estudos) e materiais de auto-ajuda (9 estudos), dos quais o último não se mostrou eficaz. Segundo os autores, intervenções não-

medicamentosas ajudam como tratamentos complementares e coadjuvantes no tratamento antitabagismo. Apesar de tudo, todas as terapêuticas oferecidas lidam com taxas de, aproximadamente, seis meses de abstinência oferecendo um resultado extremamente desapontador.

Em setembro de 2006 foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) o registro da vareniclina, um medicamento antitabagismo, lançado com o nome comercial de Champix pelo laboratório Pfizer.

A vareniclina é um psicofármaco ao qual foi atribuído um novo mecanismo de ação. Seu diferencial em relação aos outros medicamentos seria que, além de diminuir os efeitos da abstinência da nicotina, o indivíduo não sentisse mais prazer na hora de fumar, diminuindo as incidências de recaídas.

Com a comercialização da vareniclina em 2007, objetivava-se obter um fármaco que, pela sua ação, propiciasse maiores possibilidades de eficácia na promoção de taxas maiores e mais prolongadas de abstinência.

O presente artigo teve por objetivo realizar uma revisão sobre a eficácia da vareniclina como fármaco usado para a cessação do tabagismo.

MÉTODOS

A revisão da literatura foi realizada nas bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde/Bireme: *Medline* (National Library of Medicine, Estados Unidos da América), *Scielo* (Scientific Eletronic Library online), diretamente no Pubmed via National Library of Medicine (Estados Unidos da América), além da utilização de estudos publicados no *JAMA* (The Journal of the American Medical Association).

Em um primeiro momento, realizou-se uma busca no banco de dados do Scielo com a palavra-chave varenicline, o que gerou um resultado de 7 artigos científicos, dos quais, um foi selecionado, excluindo-se 6 artigos por não abrangerem o assunto a ser revisado no presente trabalho.

A próxima busca foi na base de dados do Pubmed com as palavras-chave “smoking cessation intervention” originando um resultado de 3339 artigos. Refinando-se as buscas, utilizando-se a palavra-chave “varenicline”, foram encontrados 427 artigos. Utilizando-se a frase “varenicline treatment” foram encontrados 345 artigos.

Dos 427 artigos encontrados, 3 foram selecionados para a presente revisão seguidos de mais 1 artigo dos 345 gerados pela segunda busca, pois se adequavam mais ao assunto a ser estudado no presente trabalho.

Além destas revisões analisadas foram utilizados outros artigos citados por estes autores.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para o presente estudo foram selecionados 5 artigos, entre eles uma revisão realizada por Hind, Peters e colaboradores, sem conflitos de interesse financeiro ou comercial, teve como objetivo a análise da efetividade clínica e do custo-efetividade da vareniclina. O estudo incluiu participantes com algumas doenças como cardíaca coronariana, asma, entre outras¹⁴. Dos quatro estudos analisados nesta revisão, dois eram ensaios clínicos duplo-cegos controlados (vareniclina x bupropiona SR x placebo), o terceiro estudo era contra-placebo analisando 12 semanas de tratamento com a vareniclina e o quarto estudo era aberto comparando o tratamento com vareniclina por 12 semanas com TRN (adesivos) por 10 semanas¹⁴.

Os dois primeiros estudos referidos anteriormente sugerem a superioridade da vareniclina em comparação com a bupropiona SR nas 12 primeiras semanas de tratamento. Analisando-se a sustentação da abstinência do fumo da 12ª semana até a 52ª, a *razão de chance* para a vareniclina x bupropiona SR foi significativamente diferente em um dos estudos mas não em outro, o que significa dizer que, quanto maior a diferença na *razão de chance*, maior a diferença na eficácia. Quando comparada ao placebo, a efetividade da vareniclina foi superior em ambos os estudos. O terceiro estudo avaliou vareniclina contra placebo. Comparando o placebo com vareniclina, na semana 24 a *razão de chance* foi 2,48, sugerindo uma superioridade da vareniclina quanto a sua efetividade. Nas semanas seguintes, até a semana 52 a *razão de chance* diminuiu (1,34), mas ainda significativo. O quarto estudo analisado comparou 12 semanas de tratamento com a vareniclina com 10 semanas de tratamento com TRN¹⁴.

O resultado da análise destes quatro estudos na revisão de Hind e colaboradores sugeriu que a vareniclina foi superior à bupropiona SR e ao placebo durante 15 meses. Baseada nas comparações indiretas, a vareniclina foi considerada efetivamente superior à TRN em até 1 ano e 3 meses quando comparada com o controle (placebo) ou outros controles. Tendo sido a vareniclina considerada clinicamente efetiva nos casos de fumantes que não possuíam tratamento prévio para cessação do fumo. A principal incerteza seria a manutenção da cessação do fumo após 12 meses de tratamento. Vareniclina é recomendada dentro das indicações legais somente para fumantes que expressarem o desejo de parar de

fumar e deve ser prescrita somente como parte de um programa de um suporte comportamental¹⁴.

Outro estudo analisado em nossa revisão foi realizado por WHITLEY e colaboradores¹⁵, tratando de uma revisão dos tratamentos de primeira linha para a cessação do fumo e uma avaliação, através da análise de estudos clínicos, da segurança e eficácia da vareniclina. Foram analisados temas como: impacto do fumo, farmacologia e acompanhamento comportamental e feitas análises de estudos clínicos de Gonzalez e colaboradores, ano 2006 (n= 1025), Jorenby e colaboradores ano 2006 (n=1027) e Tonstad¹⁶ e colaboradores, ano de 2006 sobre a efetividade da vareniclina. Os estudos possuíam o mesmo desenho, eram duplo-cegos, controlados por placebo, com 12 semanas de tratamento com o medicamento, seguindo o tratamento até a semana 52 sem o fármaco. Foram selecionados pacientes que possuíam idades entre 18 e 75 anos, que fumassem, pelo menos, 10 cigarros por dia, randomizados para receberem bupropiona SR, vareniclina ou placebo.

O estudo de Jorenby e colaboradores, realizado no ano de 2006, mostrou que, entre a 9ª e a 12ª semana, a abstinência para a vareniclina era, aproximadamente, 4 vezes maior (*razão de chance*=3,85) se comparada com o placebo e 2 vezes maior (*razão de chance*=1,93) quando comparada com a bupropiona, mas, pela semana 13 a 24 a diferença foi diminuindo, sendo a taxa de abstinência para a vareniclina 2,5 vezes maior quando comparada ao placebo. O tempo médio de recaída foi significativamente maior no grupo de tratamento da vareniclina se comparado ao grupo placebo¹⁶. Com um mecanismo de ação inédito na terapia de cessação do fumo, a vareniclina é considerada mais efetiva nas doze primeiras semanas de tratamento da cessação do fumo se comparada com a bupropiona SR. Nestes estudos os critérios de exclusão eram amplos, tanto que indivíduos com problemas cardiovasculares, neurológicos ou psiquiátricos foram excluídos desta revisão de WHITLEY e colaboradores¹⁵, portanto, somente o tempo e a experiência irão determinar a atuação da vareniclina em diferentes populações, após a falha da bupropiona SR ou em repetidos ciclos de tratamento com este medicamento. Os resultados enfatizam a necessidade de acompanhamento psicológico em até um ano após a data da cessação¹⁵.

Foram incluídos também os dados sobre propriedades farmacológicas, eficácia terapêutica e tolerabilidade da vareniclina na cessação do fumo, extraídos da revisão

tradicional realizada por Garrison e colaboradores (2009)¹⁷. Nesta os autores analisam ensaios clínicos, meta-análises, resumos de congresso, relatos de casos e artigos de revisão publicados em inglês entre os anos de 1966 e maio de 2008, encontrados nas bases de dados MEDLINE e OVID usando os termos: *varenicline*, *smoking*, *tobacco cessation* e *CP 526555*.

O critério de seleção dos pacientes de alguns estudos analisados incluiu indivíduos com idades entre 18-75 anos, que fumassem, pelo menos, 10 cigarros por dia, que não possuíssem uma doença clínica séria, que não fossem obesos ou gestantes. Foram excluídos pacientes que já haviam utilizado bupropiona SR anteriormente.^{18,19,20} Todos os estudos analisados nesta revisão¹⁷ possuíam, durante a fase de estudo e de tratamento, sessões de aconselhamento ao paciente, disponibilizavam materiais de leitura sobre a dependência da nicotina, além de acompanhamento psicológico ao paciente. A tabela com os dados dos estudos analisados foram adaptados para o presente trabalho e pode ser observada na Tabela1.

TABELA 1. Resultados de estudos de curto prazo realizados com vareniclina e analisados por Garrison e colaboradores¹⁷, 2009. (Adaptado do original).

Autores	Duração do Tratamento	Tipo de Tratamento Dosagem	Taxa de Abstinência Contínua- Semana 4-7 e Semana 4	Taxa de Abstinência Contínua- Semana 4-7 e Semana 9-12	Abstinência pela Semana 4-12 e Semana 4-24	Abstinência através da semana 4- 52	Abstinência através da semana 9-52 ajustada/não-ajustada	Taxa de Abstinência Contínua- Semana 4-7 e Semana 9-12	Taxa de Abstinência Contínua- Semana 9-12	Abstinência pela Semana 9-24	Abstinência através da semana 9- 52
Nides e cols. ²⁰ .	6-7 semanas com medicamento e até semana 52 sem medicamento	vareniclina 0,3mg por dia (n=128)	25,4% 28,6%		16,7% 9,5%	Sem. 4-52 7,9%					
		vareniclina 1mg por dia (n=128)	31% 37,3%		15,1% 9,5%	Sem. 4-52 5,6%					
		vareniclina 1mg BID (n=127)	40,8% 48%		28,8% 20,8%	Sem. 4-52 14,4%					
		bupropiona SR 150mg BID (n=128)	28,6% 33,3%		19,8% 10,3%	Sem. 4-52 6,3%					
		placebo (n=127)	13,8% 17,1%		10,6% 7,3%	Sem. 4-52 4,9%					
Oncken e colaboradores ²¹	12 semanas com medicamento e até semana 52 sem medicamento	vareniclina 0,5mg BID ajustada (n=130)		35,4% 40,8%			18,5%				
		vareniclina 0,5mg BID (n=129)		37,2% 47,3%			18,5%				
		vareniclina 1mg BID (n=129)		40,8% 54,6%				22,4%			
		vareniclina 1mg BID (n=129)		38,8% 44,2%				22,4%			
		placebo (n=129)		10,9% 11,6%				3,9%			
Niaura e cols. ²²	12 semanas com medicamento e até semana 52 sem medicamento	vareniclina 0,5-2mg/d (n=160)						38,2% 40,1%		28%	22,3%
		placebo (n=160)							11,6%	9%	7,7%
Jorenby e cols. ¹⁹	12 semanas com medicamento e até semana 52 sem medicamento	vareniclina 1mg BID (n=344)							43,9% (comparação com placebo: RC=3,85 e comparação com a bupropiona SR: RC=1,90)	29,7% (comparação com o placebo: RC=2,83 e comparação com a bupropiona SR: RC=1,69)	23% (comparação com o placebo: RC=2,66 e comparação com a bupropiona SR: RC:1,77)

RC= razão de chance; BID= *bis in die* ou duas vezes ao dia

TABELA 1. Resultados de estudos de curto prazo realizados com vareniclina e analisados por Garrison e colaboradores¹⁷, 2009. (Adaptado do original) (conti.).

Autores	Duração do Tratamento	Tipo de Tratamento Dosagem	Taxa de Abstinência Contínua-Semana 4-7 e Semana 4	Taxa de Abstinência Contínua-Semana 4-7 e Semana 9-12	Abstinência pela Semana 4-12 e Semana 4-24	Abstinência através da semana 4- 52	Abstinência através da semana 9-52 ajustada/não-ajustada	Taxa de Abstinência Contínua-Semana 4-7 e Semana 9-12	Taxa de Abstinência Contínua-Semana 9-12	Abstinência pela Semana 9-24	Abstinência através da semana 9- 52
		bupropiona SR (n=342)							29,8% (OR=2,02 contra o placebo)	20,2%	14,6% (OR=1,5 contra o placebo)
		placebo (n=341)							17,6%	13,2%	10,3%
Tsai e cols. ²³	12 semanas de tratamento com a droga ativa seguidos de 24 semanas sem o tratamento ativo	vareniclina 1mg BID (período de 1 semana: 0,5 mg por dia por 3 dias e, então, 0,5mg por dia por 4 dias) n=(126)							59,5%	46,8%	
Nakamura e cols. ²⁴	12 semanas de tratamento com a droga ativa seguidos de 52 semanas sem o tratamento ativo	vareniclina 0,25 mg BID (n=153)							54,7%	33,6%	27,3%
		vareniclina 0,5 mg BID (n=156)							55,5%	35,2%	28,9%
		vareniclina 1 mg BID (n=156)							65,4%	37,7%	34,6%
		placebo (n=154)							39,5%	29,5%	23,3%
Aubin e cols. ²⁵	12 semanas de tratamento ativo com vareniclina ou 20 semanas de tratamento com adesivos de nicotina seguidos de tratamento sem fármaco ativo por 40 e 41 semanas, respectivamente.	vareniclina 1mg BID (n=378)							55,6%	32,2%	25,9%
		Adesivos de nicotina 21 mg/d por seis semanas reduzindo-se para 14mg/d por 2 semanas e 7mg/d (n=379)							Semanas 8-11: 42,2%	26,6%	19,8%

RC= razão de chance; BID= *bis in die* ou duas vezes ao dia

Os resultados da análise mostraram que a terapia deve ser iniciada uma semana antes da data da parada do fumo para impedir que a retirada do cigarro seja brusca ocasionando drásticos efeitos adversos. A vareniclina deve ser administrada com água após as refeições para amenizar a náusea, seu efeito adverso mais comum. A insônia apresenta-se diminuída na administração da vareniclina se comparada com a bupropiona SR¹⁷.

Segundo os autores, a vareniclina, com seus efeitos adversos leves em fumantes adultos e saudáveis, tem sido efetiva e bem tolerada por 52 semanas de terapia nos estudos clínicos, e, por isto, tem sido considerado um medicamento de primeira linha de tratamento para a cessação do fumo e uma alternativa à bupropiona SR e TRN, entretanto, mais estudos clínicos são necessários para confirmar a tolerabilidade e a eficácia deste medicamento, principalmente, em grupos de pacientes com co-morbidades como doenças cardíacas ou distúrbios psiquiátricos que não foram incluídos nos estudos clínicos. Foi constatado, também, que a associação da vareniclina com TRN aumenta os efeitos adversos e há um maior índice de descontinuações do tratamento¹⁷.

Outro estudo, com Giynn, Cryan, Kent e colaboradores²⁶ - teve por objetivo a revisão das terapias farmacológicas para a cessação do fumo, incluindo a eficácia e a segurança do tratamento com a vareniclina. No estudo referido acima foram analisados os resultados de um estudo randomizado após 12 semanas de tratamento obtendo-se as taxas de abstinência de 50% para a vareniclina, 36% para a bupropiona SR e 21% para o placebo. Em 1 ano, 29% para a vareniclina, 23% para a bupropiona SR e 15% para o placebo (53,55).

Em relação à taxa de abstinência, uma meta-análise de estudos randomizados analisados na revisão de Giynn, Cryan, Kent e colaboradores²⁶ constatou 2 vezes mais efetividade da vareniclina em relação à bupropiona SR²⁷.

Existem poucos trabalhos comparando TRN com vareniclina, entretanto, a evidência que existe é favorável à vareniclina. Em outro estudo presente na revisão de Giynn, Cryan, Kent e colaboradores²⁶, avaliaram a abstinência do fumo com 412 participantes, por quatro semanas e demonstrou um *razão de chance* de 1,70, sendo favorável à vareniclina²⁸. Outro estudo comparou 12 semanas de tratamento com TRN com

12 semanas de tratamento com vareniclina sendo que a taxa de abstinência foi de 43,2% para o TRN e 55,9% para a vareniclina²⁵.

Os autores também analisaram um estudo clínico, randomizado, duplo-cego de fase III, realizado por Gonzalez e colaboradores¹⁸ em um período de avaliação de 52 semanas. Esse estudo reuniu 1025 adultos saudáveis, na faixa dos 18 aos 75 anos de idade e que fumassem, pelo menos, 10 cigarros por dia. Não foram incluídas no estudo pessoas que possuíam doenças graves no período de seis meses até então, assim como indivíduos com histórico de hipertensão, doença pulmonar, doenças cardíacas e distúrbios psicológicos como doença do pânico ou bipolaridade. Como foi comprovada que a eficácia da bupropiona está diminuída em indivíduos que já a utilizaram²⁹, foram excluídos do estudo todos os indivíduos que já administraram este medicamento previamente.

Para a seleção dos participantes do estudo, foi analisado o histórico médico do participante, a auto-identificação da raça (branco, preto, asiático, ou outro), o eletrocardiograma, medidas dos sinais vitais (pressão sanguínea, peso), exames de sangue e da urina. Os participantes foram randomizados na proporção de 1:1:1., sendo que 352 receberam 1mg da vareniclina por dia, 329 participantes receberam 150mg de bupropiona duas vezes ao dia (n=329) e 344 receberam o placebo (n=344). O tratamento foi realizado por doze semanas. Os produtos contendo os fármacos foram administrados como segue: bupropiona SR 150mg/dia dos dias 1 até o dia 3, após, 150mg duas vezes ao dia até a semana 12, vareniclina 0,5mg/d do dia 1 até o dia 3, 0,5mg duas vezes ao dia do dia 4 até o dia 7, então, 1mg duas vezes ao dia até a semana 12.

Durante as 12 semanas da fase de tratamento com o medicamento, participantes foram semanalmente atendidos em visitas clínicas para avaliarem o grau de abstinência do fumo, a conformidade com a medicação e o estado de saúde. Pacientes que se mantiveram abstinentes, completando as 12 semanas de tratamento, passaram para a fase seguinte do estudo, sem a administração da droga, que seguia da semana 13 e se estendia até a semana 52. As visitas clínicas foram agendadas para as semanas 13, 24, 36, 44 e 52 e ligações telefônicas para as semanas 16, 20, 28, 32, 40 e 48. Exames físicos, análises de sangue e urina, medidas dos sinais vitais e medida de monóxido de carbono expirado, que deveria ser menor que 10 partes por milhão (ppm),³⁰ foram realizadas em cada visita clínica, além da

avaliação dos auto-relatos de abstinência e conselhos fornecidos em cada visita clínica para a cessação do fumo.

Dos 1483 participantes, 1025 foram randomizados, eleitos para receber o tratamento e incluídos no estudo. No final da semana 52, a proporção de pacientes que permaneceram no estudo era: 213 dos 352 indivíduos que receberam o tratamento com a vareniclina, o que corresponde a 60,5% dos indivíduos neste grupo de tratamento, dos 329 indivíduos que receberam o tratamento com bupropiona, 184 continuaram no estudo, valor este que representa 56% e, dos 344 indivíduos que foram tratados com placebo, apenas 187, representando 54%, permaneceram no tratamento até a semana 52¹⁸.

A maioria das descontinuações aconteceu durante a fase do tratamento com a droga, ou seja, nas doze primeiras semanas. A conformidade com a dose era similar nos três grupos, com uma duração média de tratamento de 84 dias em cada um dos três grupos (12 semanas)¹⁸.

Assim, 54% dos participantes eram homens e 79% eram brancos. Em média, os participantes tinham 42 anos de idade, fumavam 21 cigarros por dia e possuíam este vício há 24 anos. Mais de 80% dos pacientes já haviam realizado a tentativa de cessação do fumo previamente e 46% já haviam realizado o tratamento de reposição da nicotina¹⁸.

O monóxido de carbono confirmou a taxa de abstinência contínua da semana 9 até a semana 12. Com 44% de abstinência entre os indivíduos que a administraram, a vareniclina apresentou uma taxa de abstinência significativamente superior se comparada com os 17% (RC, 3,85; 95%CI, 2,70-5,50; P<0,001) de abstinência do placebo e, ainda, se comparada com os 29,5% (RC, 1,93; 95% CI, 1,40-2,68); P<0,001) de abstinentes que administraram bupropiona SR. Bupropiona SR foi superior também se comparada com o placebo (RC, 2,00; 95% CI, 1,38-2,89; P<0,001)¹⁸.

A taxa de abstinência contínua que seguia da semana 9 até a semana 24 foi de 29,5% de indivíduos abstinentes para a vareniclina, valor significativamente maior se comparado com o do placebo que apresentou 10,5% (RC, 3,68; 95% CI, 2,42-5,60; P<0,001) e maior, também, que o valor de 20,7% de taxa de abstinência dos indivíduos que administraram bupropiona SR (RC, 1,63; 95% CI, 1,14-2,33; P=0,007)¹⁸.

Com 21,9% de taxa de abstinência no período que seguia pela semana 9 e se estendia até a semana 52, a vareniclina se mostrou bem mais efetiva se comparada com os 8,4% de abstinência dos pacientes que administraram placebo (RC, 3,09; 95% CI, 1,95-4,91; $P < 0,001$). Em comparação com os 16,1% (RC, 1,46; 95% CI, 0,99-2,17; $P = 0,057$) da taxa de abstinência da bupropiona SR, a vareniclina não apresentou diferença significativa¹⁸.

Na medida da taxa de abstinência contínua pela semana 9 até a semana 12, a vareniclina apresentou 42,9% de abstinência entre os homens e 46% entre as mulheres, sem diferenças significativas entre os dois sexos no caso do placebo. Do mesmo modo, outras características que poderiam interferir no estudo, não mostraram diferenças significativas¹⁸.

Neste estudo clínico de fase 3 a vareniclina demonstrou ser realmente eficaz na cessação do tabagismo. A taxa de abstinência contínua no final do tratamento para a vareniclina foi 2,5 vezes maior que a taxa para o placebo, sustentando este valor durante a semana 24 até a 52, sendo similar para homens e mulheres. Vareniclina foi também mais eficaz que a bupropiona SR durante as 24 semanas¹⁸.

Analisando-se a Tabela 2, podemos verificar um resumo dos artigos analisados e seus respectivos resultados:

TABELA 2: Resumo dos artigos analisados no presente trabalho de revisão.

Sujeitos da Pesquisa	Tipo de Estudo/ características do Estudo/Número de Indivíduos (n)	Desenho do Estudo	Resultados	Autores/ Artigo
Indivíduos adultos, saudáveis e que fumasse, pelo menos, 10 cigarros por dia com 18-75 anos de idade	Randomizado, duplo-cego n=1025	Estudo de fase clínica 3.	vareniclina é mais eficaz que o placebo durante todo o tratamento e mais eficaz que a bupropiona durante as 12 e 24 semanas do tratamento, sendo que a diferença entre as taxas de abstinência da vareniclina e da bupropiona diminuem no decorrer das semanas de tratamento.	Gonzales ¹⁸ 2006
Pacientes saudáveis, sem nenhuma doença grave, fumantes	Estudos randomizados "n" aproximadamente 2000	Meta-análise de estudos randomizados	Abstinência de 50% para a vareniclina 36% para a bupropiona e 21% para o placebo, mas, em 1 ano, estes valores baixam para 29%,23% e 15%, respectivamente. No início do tratamento, estudos consideram eficácia quase que dobrada da vareniclina em comparação à bupropiona.	Glynn ²⁶ 2009
Indivíduos fumantes, saudáveis e também aqueles com algumas doenças como: asma, doença cardíaca coronariana, etc.	Duplo-cego controlado	Análise, por parte de uma Comissão de Novas Tecnologias, de 3 revisões, cujo estudos tiveram a participação de indivíduos que nunca haviam tentado cessar o fumo anteriormente,	vareniclina com resultados superiores comparada à bupropiona e ao Placebo até as 12 semanas. Semana 24 com placebo controle <i>razão de chance</i> para vareniclina=2,48 Semana 13 a 52=1,34. Análise: vareniclina superior ao placebo e à bupropiona em até 15 meses.	Hind ¹⁴ 2007
Indivíduos fumantes saudáveis, sem comorbidades, distúrbios psicológicos ou patológicos.	Analizadas meta-análises, resumos de Congressos, Relato de Casos e Artigos de Revisão. Nides ²⁹ foi um dos estudos analisados, duplo-cego, placebo controle.		vareniclina pode ser indicada como primeira linha de cessação do tabagismo devido seus leves efeitos adversos e alternativa à bupropiona e à TRN. Bem tolerada e efetiva nas 52 semanas de tratamento, mas há uma exigência de mais estudos clínicos e pós venda.	Garrison ¹⁷ 2009
Indivíduos fumantes saudáveis	Revisão de artigos Gonzáles (n=1025) e Jorenby (n=1027)		vareniclina 2 vezes mais efetiva que a bupropiona até as 12 semanas, mas efetividade não se mantém até 24 semanas	Whitley ¹⁵ 2007

Em resumo, esse psicofármaco age como agonista parcial do receptor nicotínico alfa4beta2³⁰. Este receptor está relacionado com o prazer do fumo e com a ansiedade, enquanto o seu antagonismo provoca redução na vontade de fumar. Gonzáles D e colaboradores¹⁸ supuseram que agonistas parciais alfa4beta2 podem ser mais eficazes na cessação do tabagismo do que terapias disponíveis atualmente.

A vareniclina é um agonista parcial do alfa4beta2 e pode simular a liberação de dopamina suficiente para reduzir a ansiedade e a compulsão, entretanto, na presença da nicotina, o fármaco compete pelos sítios de ligação desta bloqueando a sua ligação aos receptores, impedindo-a de estimular o sistema mesolímbico da dopamina no sistema

nervoso central, local responsável pelo sentimento de prazer na hora do fumo e que se acredita ser o mecanismo que leva o indivíduo a fumar. Portanto, se houver recaídas, o indivíduo não sentirá mais prazer na hora de fumar, já que o medicamento estará atuando e bloqueando os receptores nicotínicos, impedindo a ligação da nicotina e, portanto, impedindo a liberação da dopamina e seus conseqüentes efeitos prazerosos³¹.

Além disto, os subtipos dos receptores nicotínicos exercem individualmente suas funções. O subtipo alfa 4 é o responsável pela tolerância ao fumo, ou seja, age na manutenção da dependência, o indivíduo sente a necessidade de fumar cada vez mais para sentir o mesmo efeito, já o subtipo beta 2 está relacionado no desenvolvimento da dependência ao fumo.

A eliminação da vareniclina é predominantemente renal e, por ser um composto muito hidrofílico, tem uma ligação diminuída às proteínas plasmáticas. O medicamento foi baseado no alcalóide natural citisina, que possui propriedades semelhantes¹⁸.

Há no mercado diferentes medicamentos cujos efeitos terapêuticos superam os do placebo e se equivalem entre si no tratamento em curto prazo, com aparente supremacia da vareniclina no efeito a longo prazo quando comparado à bupropiona. Combinações desses medicamentos não acrescentam benefício em relação a seu uso isolado¹.

CONCLUSÃO

Os resultados apresentados evidenciam que a vareniclina é realmente eficaz e se sobressai nos primeiros meses de tratamento antitabagismo quando comparada com outras intervenções como adesivos para reposição de nicotina, gomas de mascar e bupropiona SR. Entretanto, esta abstinência não se mantém por muito tempo e acaba se equiparando aos níveis de abstinência de outros medicamentos antitabagismo, como a bupropiona SR, por exemplo.

Portanto, é necessária farmacovigilância, além de mais estudos com pessoas que possuem co-morbidades como doenças cardíacas ou distúrbios psíquicos, assim como a inclusão da atuação da vareniclina após a falha da bupropiona SR ou em repetidos ciclos de tratamento com este medicamento, já que estes critérios foram excluídos na maioria dos estudos clínicos. Por ser a sua comercialização ainda recente, é necessário aguardar as evidências a respeito da segurança do fármaco, mesmo porque o custo do tratamento é elevado.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, à minha família, pelo apoio e pela compreensão, aos amigos que me acompanharam nesta caminhada e que tornaram agradáveis até os momentos mais difíceis, aos professores que se esforçaram para transmitir seus conhecimentos e a todos que contribuíram de alguma maneira no meu crescimento e na minha formação profissional.

Agradeço, também, e em especial, principalmente nesta fase final do curso, aos profissionais Tânia Alves Amador e Ricardo Soares Gioda, pelo auxílio, conselhos, paciência e dedicação.

REFERÊNCIAS

- 1 Wannmacher, L. Tratamento Medicamentoso antitabagismo. Vol. 4, Nº4 Brasília, março de 2007.
- 2 Laborin R. Smoking cessation intervention: an evidence-based approach, 2010.
- 3 Dados do INCA Inquérito domiciliar realizado em 2002 e 2003.
- 4 World Health Organization. Institute for global tobacco control, Johns Hopkins School of Public Health. Women and the Tobacco Epidemic. Challenges for the 21 st Century. Geneva: WHO, 2001, 234 p. Disponível em http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/who_NMH_TFI_01.1.pdf.
- 5 Frances RJ, Franklin JR JE. Transtornos por uso de álcool e outras substâncias psicoativas. In: Talbot J, Hales R, Yudofsky S, eds. Tratado de psiquiatria. Porto Alegre: Artmed; 1992. p. 235.
- 6 Salgado CAI, Zubaran C, Abreu PB. Interações farmacológicas relevantes entre drogas de abuso e psicofármacos. In: Marcolin MA, ed. Interações farmacológicas com drogas psiquiátricas. Rio de Janeiro: Medsi; 1988. p. 227.
- 7 Horimotl F, Bevilaquall M e cols. Relato de casos. Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul, v. 29 n.2 Porto Alegre maio/agosto 2007.
- 8 Meirelles RHH, Cavalcante TM. Quais políticas de controle do tabagismo um país deve ter para chegar a um tratamento eficaz? In: Gigliotti AP, Presman S. Atualização no tratamento do tabagismo. Rio de Janeiro: ABP Saúde; 2006. p.184.
- 9 Horimoto FC, Pinto MA. Uso de Antidepressivos pelo clínico. In: Horimoto FC, Ayache DCG, Souza JÁ, Eds. Depressão diagnóstico e tratamento pelo clínico. São Paulo: Roca =; 2005. p. 139.
- 10 Pedroso RS, Oliveira MS, Araújo RB, Castro MG, Melo WV. Expectativas de resultados frente ao uso de álcool, maconha e tabaco. RS. 2006; 28(2):198-206
- 11 Etter JF, Laszlo E, Zellweger JP, Perrot C, Perneger TV. Nicotine replacement to reduce cigarette consumption in smokers Who are unwilling to quit: a randomized Trial. J Clin Psychopharmacol. 2002;22(5):487-95.
- 12 Wennike P, Danielsson T, Landfeldt B, Westin A, Tonnessen P. Smoking reduction promotes smoking cessation: results from a double-blind, randomized placebo-controlled

- trial of nicotine gun with a 2-year follow-up. *Addiction*. 2003;98(10):1395-402.
- 13 Moher M, Hey K, Lancaster T. Workplace interventions for smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue I, 2007. Oxford: Update Software.
- 14 D Hind O Tappenden J Peters K Kenjengalieva Varenicline in the management of smoking cessation: a single technology appraisal, *Health Technology Assessment* 2009, vol 13: Suppl. 2.
- 15 Heather P. Whitley Krystal L. MOORMANN Varenicline: A review of the Literature and place in therapy. *Pharmacy Practice* (internet) vol. 5 número 2, abril-junho 2007.
- 16 Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR. Effect of maintenance therapy with varenicline smoking cessation. *JAMA* 2006; 296:64-71.
- 17 Gina Daubney Garrison PharmD Sara E. Dugan PharmD, BCPP Varenicline: A First Line Treatment Option for smoking Cessation.
- 18 Gonzales D, Rennard S, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing C, Watsky E, Gong J, Williams K, Reeves K. Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Sustained-Release Bupropion and Placebo for Smoking Cessation: A randomized controlled trial. *JAMA*.2006; 296: 47-55.
- 19 Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, et al, for the Varenicline, na alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, VS placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: A randomized controlled Trial [published correction appears in *JAMA*. 2006; 296: 56-63.
- 20 Nides M, Oncken C, Gonzales D, et al. Smoking cessation with Varenicline, a selective alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist: Results from a 7-week, randomized, placebo- and bupropion-controlled trial with 1-year follow-up. *Arch Intern. Med* 2006; 166: 1561-1568.
- 21 Oncken C, Gonzales D, Nides M, et al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1571-1577.
- 22 Niaura R, Hays JT, Jorenby DE, et al. The efficacy and safety of Varenicline for smoking cessation using a flexible dosing strategy in adult smokers: A randomized controlled trial. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24: 1931-1941.
- 23 Tsai ST, Cho HJ, Cheng HS, et al. A randomized, placebo-controlled trial of varenicline,

a selective $\alpha_4\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, as a new therapy for smoking cessation in Asian smokers. *Clin Ther.* 2007; 29: 1027-1039.

24 Nakamura M, Oshima A, Fujimoto Y, et al. Efficacy and tolerability of varenicline, a $\alpha_4\beta_2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, in a 12-week, randomized, placebo-controlled, dose-response study with 40-week follow-up for smoking cessation in Japanese smokers. *Clin Ther.* 2007; 29: 1040-1056.

25 Aubin HJ, Bobak A, Britton JR, et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: Results from a randomized open-label trial. *Thorax.* 2008; 63: 717-724.

26 Deirdre A., Glynn John F., Cryan Pauline Kent Robert A., Flynn Marcus P. Kennedy Update on Smoking Cessation Therapies. Springer Healthcare Communications may, 8, 2009.

27 Eisenberg MJ, Filion KB, Yavin D, et al. Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ.* 2008; 179: 135-144.

28 Stapleton JA, Watson L, Spirling LI, et al. Varenicline in the routine treatment of tobacco dependence: a pre-post comparison with nicotine replacement therapy and an evaluation in those with mental illness. *Addiction.* 2008; 103: 146-154.

29 González DH, Nides MA, Ferry LH, et al. Bupropion SR as an aid to smoking cessation in smokers treated previously with bupropion: a randomized-placebo-controlled study. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 69: 438-444.

30 Coe JW, Brooks PR, Veteline MG, Wirtiz WO, O'Neill BT, Sands SB. Varenicline (CP-526,555): a novel, potent and selective nicotinic receptor partial agonist for the treatment of smoking cessation. In: Colby SM, Drobes DJ, West R, eds. Proceedings of the SRNT's 11th Annual Meeting and 7th Annual European Conference. Praga, Rep Tcheca; 2005 *Nicotine Tob Res.* 2005;7(4):667-709.

31 World Health Organization. WHO Framework Convention Tobacco Control. Geneva; WHO, 2007. 42 P. Disponível em <http://www.who.int/tobacco/framework/download/en/index.html>

32 Stapleton JA, Watson L, Spirling LI, et al. Varenicline in the routine treatment of tobacco dependence: a pre-post comparison with nicotine replacement therapy and an evaluation in those with mental illness. *Addiction.* 2008; 103: 146-154.

- 33 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.
- 34 Coe JW, Brooks PR, Wirtz MC, et al. 3,5-Bicyclic aryl piperidines: a novel class of $\alpha_4\beta_2$ neuronal nicotinic receptor partial agonists for smoking cessation. *Bioorg Med Chem Lett.* 2005; 15:4889-4897
- 35 Keating, Gillian M., Lyseng-Williamson, Katherine A. Varenicline: a pharmaco-economic review of its use as an aid to smoking cessation. *Pharmacoeconomics*, Volume 28, número 3, março 2010, página 231-254.
- 36 Zierler S., Kyle J. Oral Varenicline for smoking cessation.
- 37 Osório J., Sanchez-Maestre C., Riestra M., Arroyo O., Burgoa V. Wilson K. Análisis coste-efectividad de Vareniclina em el tratamiento del tabaquismo. *Anales de medicina interna (Madrid)* v.25 número 7 jul.2008 versão impressa ISSN 0212-7199
- 38 Balbani A., Montovani J. Métodos para abandono do tabagismo e tratamento da dependência da nicotina. *Revista brasileira de otorrinolaringologia* v.71 São Paulo.
- 39 Aveyard P. The place of varenicline in smoking cessation treatment.
- 40 Rigotti N., The future of tobacco treatment in the health care system. *Editorial of American College of Physicians* 2009.
- 41 Reichert J. Gonçalves C. Godoy I., Chatkin J., Diretrizes para a cessação do tabagismo
- 42 Spangler JG, Williams KE, Reeves KR, ET AL. Comment and reply: A double-blind study evaluating the long-term safety os Varenicline for smoking cessation. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24: 577-579.

Anexo

ANEXO

NORMAS- PARA AUTORES

Revista Brasileira de Farmácia

Artigo de Revisão: destinados à apresentação do progresso em uma área específica das Ciências Farmacêuticas, tem o objetivo de dar uma visão crítica do estado da arte do ponto de vista do especialista altamente qualificado e experiente.

É imprescindível que, na referida área, o autor tenha publicações que comprovem a sua experiência e qualificação. Antes do envio do manuscrito, o autor deverá submeter ao Conselho Editorial, por e-mail, um resumo da revisão pretendida, acompanhado de uma carta explicativa da pertinência do trabalho. O material será analisado pelos editores e, uma vez aprovado, será solicitado ao autor o envio do manuscrito completo, dentro das normas da RBF, e só então será dado início ao processo de avaliação pelos assessores. O Conselho Editorial da RBF poderá, eventualmente, convidar pesquisadores qualificados para submeter artigo de revisão.

Os manuscritos deverão ser escritos preferencialmente na ortografia adotada no Brasil em aplicativos compatíveis com o Microsoft Word. O manuscrito deverá ser formatado em A4, com margens de 2,5 cm, espaçamento de 1,5 cm, na fonte Times New Roman, tamanho 12, com linhas e páginas numeradas a partir do título até as referências e 15 páginas no máximo (não contabilizado as ilustrações). Deve-se adotar no texto apenas as abreviações padronizadas. A primeira citação da abreviatura entre parênteses deve ser precedida da expressão correspondente por extenso.

O recurso de itálico deverá ser adotado apenas para destacar partes importantes do texto, como por exemplo, partes de depoimentos, entrevistas transcritas, nomes científicos de organismos vivos e termos estrangeiros. As ilustrações (tabelas, gráficos, figuras, mapas, gravuras, esquemas e fotos), devem ser apresentadas o mais próximo possível do texto, numeradas consecutivamente com algarismos arábicos, na ordem em que forem citadas no texto. As fotos deverão evitar a identificação de pessoas ou apresentar permissão específica e escrita para a publicação das mesmas.