

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
Faculdade de Farmácia  
Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

**Estratégias para a cessação do tabagismo: uma revisão das  
alternativas terapêuticas**

Marlise Lara Fagundes

Porto Alegre, junho de 2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Faculdade de Farmácia

Disciplina de Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia

**Estratégias para a cessação do tabagismo: uma revisão das  
alternativas terapêuticas**

Marlise Lara Fagundes

Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Tatiane da Silva Dal Pizzol

Orientadora

Porto Alegre, junho de 2010

*“Se as coisas são inatingíveis... ora!  
Não é motivo para não querê-las  
Que tristes os caminhos, se não fora  
A presença distante das estrelas!”*

**Mário Quintana**

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente a Deus por mostrar o caminho e a família pelo apoio. À minha orientadora, Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Tatiane da Silva Dal Pizzol, a quem considero uma excelente profissional pela dedicação exemplar e pelo aprendizado que me proporcionou. A todos os locais de estágio que passei, a qual eu obtive muitos ensinamentos e amizades. Aos amigos, pessoas especiais e essenciais, que mesmo longe sempre estiveram comigo. Por fim, meus sinceros agradecimentos a todos que torceram pelo meu sucesso.

## SUMÁRIO

RESUMO.....	6
1. INTRODUÇÃO.....	7
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	9
2.1 Ação e dependência da nicotina.....	9
2.2 Alternativas Terapêuticas.....	12
2.2.1 Terapia de Reposição de Nicotina.....	12
2.2.2 Bupropiona.....	13
2.2.3 Vareniclina.....	13
2.2.4 Nortriptilina.....	14
2.2.5 Clonidina.....	15
2.3 Aconselhamento ao Tabagista.....	15
3. OBJETIVO.....	16
4. MÉTODOS.....	16
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	17
6. CONCLUSÃO.....	23
REFERÊNCIAS.....	24

## **RESUMO**

O tabagismo é um problema de saúde pública e está relacionado aos principais fatores de risco das doenças respiratórias, cardiovasculares e do câncer. Além da nicotina, responsável pela dependência, o cigarro de tabaco contém aproximadamente 4000 substâncias prejudiciais à saúde. Para a cessação do tabagismo existem os tratamentos psicossociais, como a terapia cognitivo-comportamental, individual ou em grupo, e os farmacológicos. Nesta revisão foram analisadas as evidências sobre a eficácia das alternativas terapêuticas de primeira linha (terapia de reposição de nicotina - TRN e bupropiona), segunda linha (nortriptilina e clonidina) e o mais recente medicamento específico para o tabagismo, a vareniclina. A combinação da terapia farmacológica associada às terapias psicossociais parece ser a maneira mais apropriada para o abandono do tabagismo, considerando a quantidade de cigarros consumidos e os hábitos do tabagista. Contudo, não há uma definição da melhor maneira de promover a cessação do tabagismo, visto que depende muito da iniciativa e dedicação do paciente para o sucesso do tratamento.

Palavras-chave: cessação do tabagismo, bupropiona, vareniclina, terapia de reposição de nicotina.

## 1. INTRODUÇÃO

O tabagismo, antes relacionado com um estilo, passou a ser reconhecido como uma dependência química nociva que expõe as pessoas a diversas substâncias tóxicas. Os tabagistas são as principais vítimas de doenças limitantes e muitas vezes fatais que acometem boa parte da população. Hoje o tabagismo está classificado internacionalmente no grupo dos transtornos mentais e de comportamento decorrentes do uso de substâncias psicoativas<sup>1</sup>.

Considerado uma epidemia, o tabagismo continua sendo o principal fator de morte evitável no mundo de hoje<sup>2</sup>. Está relacionado com a maioria das causas de doenças e mortes prematuras em países desenvolvidos e em desenvolvimento<sup>3</sup>. Estimativas indicam que os fumantes morrem em média 10 anos antes se continuarem a fumar por toda a vida, comparados aos não fumantes<sup>4</sup>. Os riscos das doenças diminuem após a cessação do tabagismo e com apenas um ano de abstinência os riscos de morte relacionada ao infarto do miocárdio e doença arterial cerebral são reduzidos pela metade<sup>5</sup>. Com a cessação definitiva aos 40, 50 e 60 anos há um acréscimo de cerca de 9, 6 e 3 anos de vida, respectivamente<sup>4</sup>.

O hábito de fumar está bem difundido em todo o mundo e é talvez o principal fator de risco modificável para morbidade e mortalidade relacionada ao câncer, doenças cardiovasculares e respiratórias<sup>6,7</sup>. A Organização Mundial de Saúde projeta que até o ano de 2030, o número anual de mortes devido ao uso do tabaco crescerá para 10 milhões, dos quais 70% ocorrerão em países em desenvolvimento<sup>8</sup>.

Apesar de muitas pessoas serem capazes de parar de fumar com sucesso por conta própria e com a auto-ajuda, a maioria dos fumantes é dependente da nicotina e poderia se beneficiar de intervenções voltadas à orientação comportamental que aborde os transtornos da dependência e do abandono do cigarro<sup>9</sup>.

Como estratégia na abordagem da cessação do tabagismo, as intervenções farmacológicas e comportamentais são propostas para possibilitar auxílio aos indivíduos na

tentativa de parar de fumar<sup>10</sup>. Embora 80% dos fumantes desejem parar de fumar, apenas 3% conseguem por si mesmos e somente 7% dos que tentam parar sozinhos se mantêm abstinentes por um período longo de tempo. A taxa de sucesso de abstinência pode aumentar em 15% a 30% com a utilização de intervenções psicossociais e farmacológicas<sup>11</sup>.

A farmacoterapia é cada vez mais estudada e vista como uma opção eficaz para auxiliar na cessação do tabagismo<sup>12</sup>. Muitos ensaios clínicos controlados com placebo demonstraram a eficácia das terapias farmacológicas, incluindo as já aprovadas para a cessação do tabagismo e outras que ainda não são reconhecidas para esse fim. A mais comum é a terapia de reposição de nicotina (TRN) seguida do antidepressivo bupropiona, sendo estes de primeira escolha<sup>12</sup>. Através da TRN, a nicotina pode ser absorvida de forma contínua através de adesivos transdérmicos, ou em uma forma aguda como as gomas, pastilhas, spray nasal e inaladores. Há ainda a possibilidade de utilização da clonidina e nortriptilina, sendo esses listados como medicamentos de segunda linha<sup>1</sup>. Recentemente a atenção centrou-se na utilização de um novo fármaco, a vareniclina<sup>13</sup>.

Entre os medicamentos de primeira linha, não existe um critério específico de escolha devendo-se, na ausência de contra-indicações, optar pela alternativa mais conveniente considerando a opinião e vontade do paciente, o custo do tratamento e possíveis efeitos adversos que podem aparecer. A abordagem desses requisitos em conjunto tende a proporcionar maior aderência ao tratamento<sup>1</sup>. Os efeitos adversos apresentados pela clonidina e nortriptilina podem dificultar o tratamento, portanto são prescritos após insucesso das terapias de primeira escolha, além disso, estes fármacos foram testados em um número pequeno de pacientes no tratamento do tabagismo<sup>1</sup>.

Tendo em vista a importância dessa dependência, é necessário tratar o tabagismo como um problema de saúde pública, por suas conseqüências prejudiciais e por afetar não somente a saúde dos fumantes, mas também das pessoas de sua convivência. O tratamento das



complicações provocadas pelo uso do cigarro é dispendioso, prolongado e, geralmente, paliativo. Atualmente, as instituições de saúde e os serviços de assistência à comunidade estão empenhados em desenvolver programas específicos para o tabagismo ou promover integração a programas já existentes<sup>14</sup>.

## **2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

### **2.1 AÇÃO E DEPENDÊNCIA DA NICOTINA**

A caracterização da dependência de nicotina como transtorno psiquiátrico e o conhecimento crescente de sua neurobiologia propiciaram o desenvolvimento, principalmente nas últimas duas décadas, de terapias farmacológicas para essa doença<sup>15</sup>.

A nicotina é o componente responsável por provocar a dependência no indivíduo e considerada a única substância farmacologicamente ativa no fumo de tabaco, à parte dos alcatrões carcinogênicos e do monóxido de carbono, entre outras substâncias prejudiciais<sup>16</sup>. É, portanto, o componente ativo mais importante do cigarro e constitui-se de uma amina terciária volátil<sup>17</sup>.

As ações sistêmicas da nicotina são mediadas por receptores nicotínicos, encontrados no sistema nervoso central (SNC), nos gânglios autonômicos periféricos, na glândula suprarrenal, em nervos sensitivos e na musculatura estriada esquelética<sup>17</sup>. “Ao nível celular, a nicotina atua sobre os receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs), principalmente os do subtipo  $\alpha_4\beta_2$  causando excitação neuronal. Seus efeitos centrais são bloqueados por um antagonista do receptor, como a mecalamina. Ao nível comportamental, a nicotina produz mistura de efeitos inibitórios e excitatórios. Como outras substâncias viciantes a nicotina causa excitação da via mesolímbica de recompensa e aumento da liberação de dopamina no núcleo *accumbens*.”<sup>16</sup>

O aumento da expressão dos receptores de nicotina no cérebro é causado pela exposição crônica à nicotina e geram maior dependência, seguida pelo desenvolvimento de tolerância e sintomas de abstinência na cessação do tabagismo<sup>18</sup>.

As principais manifestações que ocorrem no organismo dos indivíduos dependentes em abstinência da nicotina incluem: ansiedade, irritabilidade, distúrbios do sono (insônia e sonolência diurna), aumento do apetite, alterações cognitivas (diminuição da concentração e atenção) e fissura pelo cigarro ("craving"). A redução de apenas 50% no consumo da nicotina já é capaz de desencadear esses sintomas. A síndrome de abstinência da nicotina é mediada pela noradrenalina e começa cerca de 8 horas após fumar o último cigarro, atingindo o grau mais elevado no terceiro dia. Por isso os dependentes da nicotina apresentam alívio da abstinência ao fumarem o primeiro cigarro da manhã<sup>19</sup>.

A nicotina é estimulante do SNC e pode conduzir a um pequeno aumento no estado de alerta, bem como à redução do apetite<sup>17</sup>. O ganho de peso indesejado é uma das preocupações que mais incomodam os pacientes em estado de abstinência. O aumento no consumo alimentar e readaptações metabólicas parecem estar associados a essa mudança no organismo. Na maioria dos casos o aumento de peso é de 4 a 6 kg, podendo chegar a 10% do peso corporal em algumas pessoas. Os tabagistas que consomem acima de 25 cigarros/dia e as mulheres são mais propensos a engordar após o abandono do fumo<sup>17,20</sup>.

A maior parte do metabolismo da nicotina ocorre no fígado e, em grau bem menor, nos pulmões<sup>19</sup>. Estudos experimentais mostram que a nicotina age como indutora enzimática no fígado e por isso tende a reduzir a meia-vida de diversos medicamentos, tais como: anestésicos locais, propranolol e diazepam. Dessa forma, os tabagistas podem necessitar de doses maiores desses medicamentos para obter o efeito terapêutico<sup>21</sup>.

A excreção da nicotina depende do pH da urina; quando ela é alcalina a nicotina não se ioniza e aumenta a absorção tubular, sendo menos excretada, portanto mantêm-se por

maior tempo altas concentrações na circulação. A associação do fumo com a ingestão de álcool aumenta a eliminação da nicotina, pois há acidificação da urina. Sendo assim, os dependentes de nicotina quando consomem álcool, têm necessidade de diminuir o intervalo entre os cigarros fumados. Isso ocorre porque os níveis do alcalóide presentes no sangue caem mais rapidamente havendo a necessidade de ocorrer reposição, portanto fuma-se mais. Dessa forma, os tabagistas tendem a manter as concentrações de nicotina no sangue, exigidas pela dependência física<sup>19</sup>. Dos 600 aditivos que a indústria emprega no tabaco, para torná-lo mais palatável, diversos têm a função de liberar mais nicotina. O mais importante entre estes é a amônia, que eleva o pH da nicotina. Quanto mais alto o pH, acima ou igual a 11, maior a liberação da nicotina, conseqüentemente maior a difusão orgânica e penetração pelas membranas celulares nos tecidos<sup>19</sup>.

Na dependência da nicotina ocorre o envolvimento de três fatores: a dependência física, relacionada aos sintomas de abstinência provocados pela ausência do cigarro; dependência psicológica, responsável pela sensação de obter no cigarro um apoio ou um mecanismo de adaptação para lidar com sentimentos como solidão, frustração e com as pressões sociais; e condicionamento, representado pela associação das atividades cotidianas com o hábito de fumar, exemplo disso ocorre ao tomar café, consumir bebidas alcoólicas, trabalhar, dirigir, entre outras<sup>1</sup>.

Dessa forma, a abordagem cognitivo-comportamental contribui para o tratamento do fumante, pois tem a finalidade de informá-lo sobre os riscos de fumar e os benefícios da cessação, motivá-lo a abandonar o hábito e apoiá-lo neste processo fornecendo orientações para que possa lidar com a síndrome de abstinência, com a dependência psicológica e os condicionamentos associados ao hábito de fumar. A abordagem tende a ter resultados mais satisfatórios quando apoiada por medicamentos, pois estes diminuem os sintomas da síndrome de abstinência nos pacientes que apresentam alto grau de dependência<sup>1</sup>.

O grau de dependência da nicotina nos pacientes pode ser avaliado através das questões do teste de Fagerström, conforme apresentado na tabela 1. A identificação do diagnóstico está relacionada com a soma dos pontos de cada alternativa escolhida pelo fumante e permitirá classificar o grau de dependência de nicotina em baixa ou leve e alta ou grave<sup>1</sup>.

**Tabela 1:** Teste de Fagerström.<sup>14</sup>

Pergunta	Resposta	Pontuação
1. Quanto tempo depois de acordar você fuma o seu primeiro cigarro?	menos de 5 minutos	3
	6-30 minutos	2
	31-60 minutos	1
	mais de 60 minutos	0
2. Você acha difícil deixar de fumar em lugares proibidos? (p. ex., hospital, cinema, biblioteca, igreja, etc.)	sim	1
	não	0
3. Que cigarro você mais sofreria em deixar?	o primeiro da manhã	1
	todos os demais	0
4. Quantos cigarros você fuma por dia?	10 ou menos	0
	11-20	1
	21-30	2
	31 ou mais	3
5. Você fuma mais durante as primeiras horas após acordar do que durante o resto do dia?	sim	1
	não	0
6. Você fuma mesmo estando tão doente que precise ficar de cama quase todo um dia?	sim	1
	não	0

**Nota:** pontuação de zero a três; dependência baixa (leve); pontuação maior ou igual a sete indica dependência alta (grave) da nicotina

## 2.2 ALTERNATIVAS FARMACOTERAPÊUTICAS

### 2.2.1 Terapia de reposição de nicotina

A terapia de reposição de nicotina (TRN) tende a substituir a nicotina do cigarro temporariamente a fim de facilitar a transição do consumo de cigarros para a abstinência completa<sup>22</sup>. Este tratamento propõe diminuir a motivação do hábito de fumar e os sintomas fisiológicos e psicomotores da abstinência que frequentemente surgem<sup>23</sup>. Atualmente existem no mercado diversas apresentações desta terapia como os adesivos transdérmicos, gomas de mascar, pastilhas, comprimidos sublinguais, spray nasal e inaladores orais. Os efeitos

adversos da TRN dependem do tipo de produto usado e incluem irritação da pele e da boca causado pelo uso de adesivos transdérmicos e gomas de mascar, respectivamente<sup>22,24</sup>. Não há confirmação indicando que o uso da TRN aumente os riscos de complicações cardíacas<sup>25</sup>.

### 2.2.2 Bupropiona

A bupropiona é um antidepressivo não tricíclico com ações dopaminérgicas e adrenérgicas e parece ser um antagonista dos receptores nicotínicos de acetilcolina<sup>26</sup>. Pode ainda funcionar mediante ao bloqueio dos efeitos da nicotina, ao aliviar a abstinência ou a reduzir os estados depressivos<sup>27,28</sup>. Diversos estudos apresentados em revisão sistemática confirmam a eficácia da bupropiona para o tratamento do tabagismo e muitos indicam que seu uso duplica as probabilidades de abandono do hábito de fumar<sup>29</sup>.

O aparecimento da ação deste fármaco ocorre geralmente uma semana após o início do tratamento, por isso após esse período deve ocorrer o abandono do cigarro<sup>29</sup>. Entre os efeitos adversos estão incluídos insônia e boca seca, mas também pode causar crises convulsivas, porém se estima que seu risco seja de 1/1000<sup>29,30</sup>.

### 2.2.3 Vareniclina

Estudos recentes têm explorado as possibilidades de ação farmacológica relacionada diretamente aos receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) com o objetivo de intervenções terapêuticas<sup>31</sup>. As propriedades ativas da nicotina são mediadas por sua ação como um agonista dos receptores  $\alpha_4\beta_2$ , que estimulam a liberação de dopamina, assim a vareniclina foi desenvolvida para combater os efeitos da nicotina sobre estes receptores<sup>32</sup>. O fármaco está baseado na citisina, um alcalóide de origem natural, que havia apresentado ação agonista parcial efetiva nos receptores  $\alpha_4\beta_2$ <sup>33,34</sup>. A citisina foi estudada para o tratamento da

dependência do tabaco na Bulgária nos anos sessenta e está disponível comercialmente em alguns países da Europa<sup>35</sup>.

A vareniclina foi desenvolvida em 1997 e descrita como um agonista parcial seletivo dos receptores nicotínicos. Ela foi projetada para ativar seletivamente os receptores  $\alpha_4\beta_2$ , ao imitar a ação da nicotina e causar uma liberação moderada de dopamina<sup>36</sup>. Assim, uma menor quantidade de dopamina é liberada na fenda sináptica. Ao oferecer esse baixo nível de estimulação da dopamina, ocorre a atenuação dos sintomas de abstinência e o desejo pela nicotina. Em segundo lugar, ocupando o sítio ativo, a vareniclina oferece inibição competitiva com nicotina para ativar os receptores  $\alpha_4\beta_2$ . Dessa forma, a nicotina é incapaz de ativar a via mesolímbica, na presença de terapia com vareniclina<sup>37</sup>.

A administração do medicamento deve iniciar antes da parada definitiva do consumo de cigarro, a cessação ocorre no oitavo dia de tratamento<sup>38</sup>. Entre os principais efeitos adversos apresentados pela vareniclina estão as náuseas, de intensidade leve a moderada, podendo também ocorrer cefaléia, insônia e sonhos anormais<sup>39</sup>.

#### 2.2.4 Nortriptilina

A nortriptilina bloqueia a recaptação de noradrenalina na pré-sinapse, aumentando sua concentração na fenda sináptica, tendo efeitos antidepressivos e ansiolíticos<sup>40</sup>. Apesar de este medicamento apresentar muitos efeitos adversos quando utilizado no tratamento da depressão, não se pode afirmar o mesmo para a aplicação no tabagismo, visto que as doses neste último caso são menores. Os principais efeitos adversos são: boca seca, sedação e risco de arritmia e constipação<sup>29</sup>. Embora haja a presença desses desconfortos, a nortriptilina pode ser vantajosa como tratamento alternativo do tabagismo, pois tem menor efeito colinérgico se comparada a outros tricíclicos, e menor risco de provocar convulsões<sup>41</sup>. Ainda assim, o uso da nortriptilina

é indicado somente quando não é possível prescrever bupropiona ou TRN. O tratamento deve ser iniciado 2 a 4 semanas antes da cessação do hábito de fumar<sup>42</sup>.

### 2.2.5 Clonidina

A clonidina, agonista alfa-2 noradrenérgico, tem sido utilizada tanto para o tratamento de hipertensão quanto para cessação do tabagismo e apresenta indução de efeitos adversos como sedação, boca seca e cansaço<sup>43, 44</sup>. Porém este medicamento pode beneficiar tabagistas por seus efeitos sedativos, incluindo fumantes que apresentam agitação e ansiedade quando param de fumar<sup>44</sup>. A administração deve iniciar alguns dias antes da cessação (48 a 72h) para o fármaco atingir as concentrações plasmáticas constantes antes do aparecimento dos sintomas de abstinência, porém por tratar-se de uma terapia de segunda linha é provável que o tratamento inicie após a utilização de outros medicamento ou em presença de sintomas graves de abstinência<sup>44</sup>. Sua suspensão abrupta pode desencadear crises hipertensivas. Apesar de haver poucos estudos com este fármaco, uma revisão sistemática de Gourlay e colaboradores foi concluído a partir da análise de seis ensaios clínicos que a clonidina é eficaz, porém a elevada incidência de efeitos adversos limita seu uso. Em função disso, deve haver supervisão médica para determinação da dose adequada bem como para controle da presença de efeitos potencialmente graves<sup>44</sup>.

## 2.3 ACONSELHAMENTO AO TABAGISTA

Estratégias para tratamento do tabagismo que envolvem intervenções farmacológicas e abordagens eficazes contribuem para os programas de cessação do tabagismo, e quando combinados podem alcançar as maiores taxas de abandono<sup>45</sup>. O diálogo com o paciente é o primeiro passo para a cessação do tabagismo<sup>17</sup>. Deve-se avaliar se o paciente é dependente da

nicotina, quantos cigarros consome, se está disposto a parar de fumar, se tem doenças associadas e quais são as formas mais acessíveis de tratamentos<sup>46</sup>.

A abordagem em grupo ou terapia individual é eficaz quando realizada por profissionais capacitados e inclui contato permanente ao longo de um período de pelo menos quatro semanas<sup>10</sup>. A eficácia dos programas para parar de fumar aumenta quanto mais tempo é dedicado nos encontros, com pelo menos 30 minutos de contato e avaliação. A auto-ajuda e material educativo para a cessação do tabagismo têm pouca eficácia quando utilizados sozinhos, mas são incentivados, como parte de uma intervenção abrangente, incluindo aconselhamento e farmacoterapia<sup>47</sup>.

O aconselhamento ajuda a identificar as situações em que o tabagista busca o cigarro por um comportamento (após as refeições, ao tomar café, em reuniões com amigos) ou circunstâncias emocionais (ansiedade, aborrecimentos). Com base nisso o fumante aprende estratégias para quebrar o vínculo entre esses fatores e o ato automático de fumar. Esta prática deve contribuir para o tabagista lidar com os sintomas de abstinência e educar para prevenir recaídas, sendo fornecidos em intensidade suficiente e acompanhamento ao longo do tempo<sup>10</sup>.

### **3. OBJETIVO**

Nesse contexto, este estudo foi proposto com o objetivo de revisar as alternativas terapêuticas para a cessação do tabagismo, incluindo intervenções farmacológicas por terapia de reposição de nicotina (TRN) e medicamentos não nicotínicos.

### **4. MÉTODOS**

Foram consultadas as bases de dados MEDLINE, via PubMed (período de revisão: 1966 a março de 2010), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde – LILACS (1982 a março de 2010), Cochrane e Scielo. As publicações pesquisadas no Medline



foram realizadas utilizando os termos MeSH “tobacco dependence” (AND treatment, AND treatment pharmacological), “smoking cessation” (AND treatment, AND treatment pharmacological). A busca foi limitada a estudos de metanálise e revisões sistemáticas. Na base de dados da Biblioteca Cochrane foram procurados estudos de revisões sistemáticas utilizando o termo “smoking cessation” e no Scielo foram utilizadas às palavras chaves “smoking cessation” AND “treatment”. No LILACS foi utilizado o unitermo tabagismo. Algumas referências dos artigos identificados também foram analisadas e incluídas. A seleção dos estudos foi restrita a artigos publicados em inglês, português e espanhol.

## **5. RESULTADOS E DISCUSSÕES**

A presente revisão busca verificar as alternativas terapêuticas disponíveis para promover o abandono do tabagismo. Através da pesquisa nas bases de dados foram selecionados estudos que tratam da eficácia e segurança dos fármacos, bem como a importância dos mesmos para o tratamento da dependência à nicotina.

O tratamento farmacológico no tabagismo tem crescido progressivamente e estão alcançando maior importância na abordagem da maioria dos tabagistas<sup>15</sup>. A escolha da terapia depende dos objetivos terapêuticos estabelecidos para cada indivíduo, considerando a presença de co-morbidades, a preferência do paciente e os efeitos adversos potenciais causados pelos medicamentos, tais como problemas psiquiátricos, gastrointestinais ou alergia na pele.

A maioria dos fumantes acredita equivocadamente que parar de fumar é somente uma questão de força de vontade e continuam a ignorar os tratamentos eficazes para promover a cessação<sup>45</sup>. Deve-se destacar, no entanto, que o uso de medicamentos nem sempre é justificado, considerando aspectos de segurança ou falta de benefícios comprovados em

ensaios clínicos, tais como em pacientes que fumam menos de 10 cigarros/dia, gestantes/lactantes, e adolescentes<sup>10</sup>.

De acordo com a agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA), constituem terapias de primeira linha bupropiona, vareniclina, e TRN (goma de mascar, adesivos transdérmicos, spray nasal e inalador)<sup>45</sup>. Duas terapias de segunda linha, clonidina e nortriptilina, embora eficazes, não são aprovadas pela FDA para a indicação da cessação do tabagismo<sup>45</sup>.

Para avaliar a necessidade da intervenção medicamentosa é possível utilizar o teste de Fagerström (tabela 1) e identificar a quantidade de cigarros consumidos pelo tabagista. Se detectado elevado grau de dependência física a farmacoterapia pode ser um complemento no tratamento da cessação do tabagismo.

A monoterapia geralmente é suficiente para a maioria dos tabagistas e não há comprovação de que exista benefício ao combinar bupropiona com TRN<sup>1,22</sup>. Por outro lado, a associação de diferentes apresentações de TRN é mais vantajosa que a utilização de somente um produto<sup>22</sup>. Porém, não está claro se o tratamento combinado com diferentes produtos de TRN está relacionado aos efeitos sensoriais proporcionados pelos múltiplos sistemas de administração, a maior quantidade de nicotina absorvida ou ao alívio da vontade de fumar ao utilizar uma apresentação de absorção rápida<sup>48</sup>. A administração da TRN concomitantemente com a vareniclina parece não se justificar, visto que a vareniclina age de forma semelhante à nicotina e bloqueia os receptores  $\alpha_4\beta_2$ <sup>37</sup>.

Na comparação de quatro produtos de TRN, após 12 semanas de tratamento, Hajek e colaboradores apontaram eficácia semelhante, todavia a aderência variou amplamente entre os grupos. Ocorreu maior utilização dos adesivos transdérmicos (82%), intermediária com as gomas de mascar (38%), e a menor para o spray nasal (15%) e inalador (11%)<sup>49</sup>. Stead e colaboradores em revisão sistemática com a TRN analisaram 132 ensaios clínicos e também

concluíram que as diversas formas de TRN são efetivas podendo contribuir em 50% a 70% na tentativa do abandono do tabagismo, porém o uso da TRN em pacientes com situação de recidiva, na qual utilizaram adesivos transdérmicos recentemente, parece não contribuir para o sucesso do tratamento<sup>22</sup>.

Em revisão sistemática Hughes e colaboradores analisaram oito estudos com a nortriptilina, que compararam o fármaco com placebo e realizaram seguimento do paciente com apoio individual ou em grupo. Utilizaram a dose de 75 a 100mg/dia e o tempo de tratamento variou em cada estudo. Apesar do pequeno número de ensaios clínicos eles concluíram que a nortriptilina pode ajudar na cessação do tabagismo e sua eficácia é similar a TRN, porém pode apresentar efeitos adversos significativos. Quanto à associação de ambas as terapias não há comprovação que proporcionem benefício adicional<sup>29</sup>.

Na análise de três estudos comparando bupropiona com nortriptilina Hughes e colaboradores apontaram maior eficácia com a bupropiona, contudo não há diferenças tão significativas, ainda assim, não se exclui o fato da utilização na clínica favorecer a bupropiona, por ser reconhecida como tratamento para o tabagismo. Os autores também sugerem que a eficácia de ambos os medicamentos não se deve ao efeito antidepressivo e que são eficazes em fumantes com e sem antecedentes de depressão. Nesta mesma revisão sistemática a comparação de estudos com a bupropiona e a TRN mostrou que a eficácia parece ser similar, portanto concluiu-se que não há evidências suficientes para definir que a bupropiona é melhor que a TRN e vice-versa, nesse caso então, deve-se levar em consideração a preferência do paciente e os riscos de efeitos adversos<sup>29</sup>.

A revisão sistemática desenvolvida por Gourlay e colaboradores identificou seis estudos que demonstraram eficácia da clonidina comparada com placebo; contudo, efeitos adversos significativos podem comprometer o tratamento. Por haver outras terapias mais

seguras, como a bupropiona e TRN, a clonidina tende a ser uma alternativa de tratamentos mais específicos<sup>44</sup>.

Cahill e colaboradores em revisão sistemática analisaram cinco ensaios clínicos com a vareniclina controlados com placebo. Todos mostraram superioridade da vareniclina por aumentar as possibilidades de sucesso na cessação do tabagismo em relação aos sintomas de abstinência e ao desejo de fumar<sup>39</sup>.

Eisenberg e colaboradores analisaram 69 ensaios clínicos comparando bupropiona, TRN e vareniclina com placebo e afirmaram que os fármacos são mais eficazes que o placebo. Em relação aos três ensaios clínicos que compararam bupropiona e vareniclina analisados pelos autores da revisão, sugerem que a última pode ser aproximadamente duas vezes mais eficaz que a primeira<sup>50</sup>.

Embora muitos estudos apresentem a vareniclina como mais eficaz isto não implica necessariamente que ela seja mais vantajosa que os medicamentos à base de nicotina e não nicotínicos, visto que não se conhece totalmente seus efeitos adversos ou porque a magnitude de sua ação não é tão superior aos outros medicamentos. Todavia, é plausível que a sua farmacologia diferenciada, ofereça uma alternativa para as pessoas que não obtiveram resposta com outras terapias<sup>51</sup>. Porém, Heather e colaboradores ressaltam que os pacientes incluídos em ensaios clínicos com a vareniclina não foram expostos previamente a bupropiona, portanto, a eficácia deste fármaco em pacientes que já falharam com o uso do antidepressivo é desconhecida<sup>37</sup>. Além disso, em 2008 o FDA alertou os consumidores e médicos quanto a sintomas neuropsiquiátricos provocados pelo uso da vareniclina, que incluíam mudanças de comportamento, agitação e tentativa de suicídio<sup>52</sup>.

Além dos aspectos relacionados com a eficácia e segurança das alternativas terapêuticas para a cessação do tabagismo, o custo da terapia é outro fator a ser considerado para uma escolha adequada. Na tabela 2 estão apresentados os custos aproximados para o

tratamento semanal, considerando o valor máximo dos medicamentos de referência, porém a existência dos medicamentos genéricos como bupropiona e nortriptilina, por exemplo, podem beneficiar a adesão dos pacientes por apresentar menor custo e possibilitar maior acesso ao medicamento. Estudos comprovam que a nortriptilina é eficaz e em curto prazo pode ser similar a bupropiona, porém com baixo custo<sup>29</sup>. Já o elevado custo da vareniclina e o pouco conhecimento deste medicamento ainda provocam dúvidas em relação ao seu uso antes das outras terapias de primeira linha<sup>37</sup>.

**Tabela 2:** Alternativas de tratamento farmacológico do tabagismo e custo semanal do tratamento

<b>Terapia</b>	<b>Doses</b>	<b>Esquema posológico</b>	<b>Custo semanal do tratamento, em reais <sup>1</sup></b>
<b>Reposição de Nicotina</b>			
Goma de mascar (Nicorette <sup>®</sup> )	2 mg: < 25 cpd <sup>2</sup>	1 a 2h - 6 semanas 2 a 4h - 2 semanas	39,86 – 99,65
	4 mg: ≥ 25 cpd	4 a 8h - 2 semanas	40,73 – 101,83
Adesivo transdérmico (NiQuitin <sup>®</sup> )	21 mg: > 10 cpd	21 mg/dia - 4 a 6 semanas 14 mg/dia - 2 semanas 7 mg/dia - 2 semanas	43,29 – 47,36
		14 mg: ≤ 10 cpd	14 mg/dia - 6 semanas 7 mg/dia - 2 semanas
<b>Não nicotínicos (primeira escolha)</b>			
Bupropiona (Zyban <sup>®</sup> )		1º a 3º dia: 150 mg/dia após 3º dia: 300mg/dia (2 x 150 mg = dose máx.) 7 a 12 semanas	23,10
Vareniclina (Chanpix <sup>™</sup> )		1º a 3º dia: 0,5 mg/dia 4º a 7º dia: 1 mg (2 x 0,5 mg) a partir 8º dia: 2 mg/dia (2 x 1mg = dose máx.) 12 semanas	85,28
<b>Não nicotínicos (segunda escolha)</b>			
Nortriptilina (Pamelor <sup>®</sup> )		75 a 100 mg/dia 6 a 12 semanas <sup>39</sup>	12,02 – 18,15
Clonidina (Atensina <sup>®</sup> )		0,1 a 0,45 mg/dia (oral) 3 a 4 semanas <sup>44</sup>	1,10 – 3,38

Adaptado de: Henningfield et al.; 2009<sup>51</sup><sup>1</sup>Baseado em custos máximo praticados no Brasil<sup>55</sup><sup>2</sup>cpd: cigarros por dia

Os adesivos transdérmicos apresentam um custo intermediário entre as terapias de primeira escolha e são também mais práticos que outras formas de TRN, visto que é simples de usar e administra-se uma vez ao dia<sup>54</sup>. Apesar de poder causar desconforto na pele em algumas pessoas é mais aceito, por isso é importante a rotatividade dos locais de aplicação durante o tratamento. Em contraste, o uso das gomas é mais complexo, pois o tabagista

precisa aprender a mastigá-las corretamente, desenvolver o hábito de utilizá-las, encontrar uma dose confortável e acostumar-se com a frequência da administração<sup>54</sup>. A vantagem é que essas duas apresentações de TRN estão disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS), bem como a bupropiona, o que pode favorecer o acesso ao tratamento por diversos indivíduos.

Embora o custo do tratamento farmacológico para o abandono do tabagismo seja relativamente elevado e o objetivo não seja alcançado na primeira tentativa, deve-se levar em consideração que esse custo deve ser, provavelmente, mais baixo do que os custos envolvidos no tratamento das conseqüências do hábito de fumar. No entanto, ainda pouco se considera que a utilização do apoio medicamentoso possa ser benéfica no intuito de contornar a dependência da nicotina, visto que há a necessidade de adesão do paciente em concluir o tratamento.

Uma das dificuldades para a cessação do tabagismo é o ganho de peso, principalmente por mulheres, para isso as farmacoterapias como bupropiona, vareniclina e gomas de nicotina tendem a retardar temporariamente o ganho de peso. No entanto, contribuem somente durante o tratamento, com o término há a possibilidade de ganho de peso. Isso resulta principalmente do aumento da ingestão de calorias e diminuição da taxa metabólica após para de fumar, por isso há a necessidade de haver controle da dieta e incentivo à prática de exercícios físicos para manutenção da massa corporal<sup>17,55,56</sup>. Porém não há indicação que isso deva ocorrer simultaneamente, visto que para alguns indivíduos as duas ações, cessação do tabagismo e controle de peso, podem ser trabalhosas e comprometer a terapia<sup>57</sup>.

## **6. CONCLUSÃO**

Tendo em vista a problemática do tabagismo na sociedade, faz-se necessário buscar formas de controlar esse hábito. Atualmente, o tabagista dispõe de diversos tratamentos

farmacológicos para auxiliar no abandono do tabagismo, tais como terapia de reposição de nicotina (TRN), bupropiona e vareniclina.

Os estudos abordados nesta revisão apontam que os medicamentos com indicação para cessação do tabagismo são eficazes. A TRN e a bupropiona são relatadas como sendo as mais seguras. Em relação à vareniclina, deve-se ter cautela na sua utilização, visto que ainda pouco se sabe sobre este medicamento. O aconselhamento ao paciente tende a aumentar as taxas de sucesso na cessação do tabagismo. A farmacoterapia e a terapia cognitivo-comportamental podem ser aplicadas isoladamente, dependendo do grau de dependência, mas quando combinadas parecem ser mais promissoras.

Entretanto, não há uma definição da maneira ideal para tratar o tabagismo, pois é fundamental para o sucesso do abandono do hábito de fumar a aceitação e dedicação do tabagista ao tratamento.



## REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Abordagem e Tratamento do fumante - Consenso 2001. Rio de Janeiro, INCA, 2001, 38 p.
2. Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C Jr, Doll R. Mortality from smoking worldwide. *Br Med Bull* 1996; 52:12-21.
3. Moore D, Aveyard P, Connock M, Wang D, Fry-Smith A, Barton P. Effectiveness and safety of nicotine replacement therapy assisted reduction to stop smoking: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009; 338:1024-32.
4. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years observations on male British doctors. *BMJ* 2004; 328:1529-33.
5. Brown R, Larkin J, Davis R. Current concepts in the management of smoking cessation: a review. *Am J Manag Care* 2000; 6:394-404.
6. US Department of Health and Human Services. Reducing Tobacco Use: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US 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; 2000.
7. Bala MM, Leśniak W, Strzeszyński L. Efficacy of pharmacological methods used for treating tobacco dependence: meta-analysis. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej* 2008; 118(1-2):20-28.
8. World Health Report: Quantifying Selected Major Risks to Health. World Health Organization, Geneva, 2002.
9. World Health Organization. Disponível em <http://www.who.com.br> (acesso em: 27/03/2010)

10. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, et al. Treating Tobacco Use and Dependence. Clinical Practice Guidelines. US Department of Health and Human Services. Public Health Service 2000.
11. Cinciripini PM, Hecht SS, Henningfield JE, Manley MW, Kramer BS. Tobacco addiction: implications for treatment and cancer prevention. Journal of the National Cancer Institute 1997; 89:1852-67.
12. Wu P, Wilson K, Dimoulas P, Mills JE. Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health 2006; 6:300-16.
13. Aubin HJ, Bobak A, Britton JR, Oncken C, Billing Jr CB, Gong J, et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomised openlabel trial. Thorax 2008; 63:717-24.
14. Achutti AC, Rosito MHE, Achutti VAR. Tabagismo. In: Duncan BC, Schimidt MI, Giugliane ERJ et al. Medicina Ambulatorial: conduta de atenção primária baseadas em evidências. 3ªed. Porto Alegre: Editora Artmed 2006; 533-38.
15. . Focchi GRA, Braun IM. Tratamento farmacológico do tabagismo. Revista de Psiquiatria Clínica. 2005; 32, 259-66.
16. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ. Farmacologia. 6ªed. Rio de Janeiro: Editora Elsevier 2007; 622-8
17. Marques ACPR, Campana A, Gigliotti AP, Lourenço MTC, Ferreira MP, Laranjeira R. Consenso sobre o tratamento da dependência de nicotina. Revista Brasileira de Psiquiatria 2001; 23:200-14.
18. Wang C, Xiao D, Chan KPW, Pothirat C, Garza D, Davies S. Varenicline for smoking cessation: A placebo-controlled, randomized study. Respirology 2009; 14:384-92.
19. Rosemberg J. Nicotina-Droga Universal. São Paulo: Secretaria do Estado de São Paulo 2006.

20. O'Hara P, Connett JE, Lee WW, Nides M, Murray R, Wise R. Early and late weight gain following smoking cessation in the lung health study. *Am J Epidemiol* 1998; 148(9):821-30.
21. Furtado RD. Implicações anestésicas do tabagismo. *Revista Brasileira de Anestesiologia* 2002; 52:354-67.
22. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004:CD000146.
23. West R, Shiffman S. Effect of oral nicotine dosing forms on cigarette withdrawal symptoms and craving: a systematic review. *Psychopharmacology (Berl)* 2001; 155:115-22.
24. Tang JL, Law M, Wald N. How effective is nicotine replacement therapy in helping people to stop smoking? *BMJ* 1994; 308:21-26.
25. Joseph AM, Fu SS. Safety issues in pharmacotherapy for smoking in patients with cardiovascular disease. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2003; 45:429-41.
26. Fryer JD, Lukas RJ. Noncompetitive functional inhibition at diverse, human nicotinic acetylcholine receptor subtypes by bupropi3n, phencyclidine, and ibogaine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 1999; 288:88-92.
27. Cryan JF, Bruijnzeel AW, Skjei KL, Markou A. Bupropi3n enhances brain reward function and reverses the affective and somatic aspects of nicotine withdrawal in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 168:347-58.
28. Lerman C, Roth D, Kaufmann V, Audrain J, Hawk L, Liu AY, Niaura R, Epstein L. Mediating mechanisms for the impact of bupropi3n in smoking cessation treatment. *Drug and Alcohol Dependence* 2002; 67:219-23.
29. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002:CD000031.

30. Dunner DL, Zisook S, Billow AA, Batey SR, Johnston JA, Ascher JA. A prospective safety surveillance study for bupropión sustained-release in the treatment of depression. *Journal of Clinical Psychiatry* 1998;59:366-73.
31. Hogg RC, Bertrand D. Nicotinic receptors as drug targets. *Current Drug Targets - CNS e Neurological Disorders* 2004; 3:123-30.
32. Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, Wirtz MC, Arnold EP, Huang J, et al. Varenicline: an alpha4beta2 nAChR nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *Journal of Medicinal Chemistry* 2005; 48:3474-7.
33. Papke RL, Heinemann SF. Partial agonist properties of cytisine on neuronal nicotinic receptors containing the beta2 subunit. *Molecular Pharmacology* 1994; 45:142-9.
34. Slater YE, Houlihan LM, Maskell PD, Exley R, Bermudez I, Lukas RJ, et al. Halogenated cytisine derivatives as agonists at human neuronal nicotinic acetylcholine receptor subtypes. *Neuropharmacology* 2003; 44:503-15.
35. Foulds J, Burke M, Steinberg M, Williams JM, Ziedonis DM. Advances in pharmacotherapy for tobacco dependence. *Expert Opinion on Emerging Drugs* 2004; 9:39-53.
36. Sands SB, Brooks PR, Chambers LK, Coe JW, Liu Y, Rollema H, et al. A new therapy for smoking cessation: varenicline, a selective nicotinic receptor partial agonist [SYM10C]. *Society for Research on Nicotine and Tobacco* 2005:14.
37. Whitley HP, Moorman KL. Varenicline: A review of the literature and place in therapy. *Pharmacy Practice* 2007; 5(2):51-58.
38. Bakalar K, Schoj V. Varenicline: un nuevo tratamiento farmacológico para dejar de fumar. *Evidencia - Actualización en la Práctica Ambulatoria*; 2007; 10(2):55-7.
39. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 1, 2007:CD006103

40. Scharf D, Shiffman S. Are there gender differences in smoking cessation, with and without bupropion? Pooled- and meta-analyses of clinical trials of bupropion SR. *Addiction*, 2004; 99:1462-69.
41. Hall SM, Reus VI, Munhoz RF, Sees K.L, Humpfleet G, Hartz DT. Nortriptyline and cognitive behavioral therapy in the treatment of cigarette smoking *Arch Gen Psych* 1998; 55:683-90.
42. Mazoni CG, Fernandes S, Pierozan PS, Moreira T, Freese L, Ferigolo M, et al. A eficácia das intervenções farmacológicas e psicossociais para o tratamento do tabagismo: revisão da literatura. *Estud. Psicologia* 2008; 13(2).
43. Mitrouska I, Bouloukaki I, Siafakas, N. M. Pharmacological approaches to smoking cessation. *Pulmonary Pharmacology e Therapeutics* 2007; 20:220-32.
44. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004:CD000058.
45. Black JH. Evidence base and strategies for successful smoking cessation. *Journal of vascular surgery* 2010; 51(6):1529-37
46. Do Carmo JT, Pueyo AA. A adaptação ao português do Fagerström test for nicotine dependence (FTND) para avaliar a dependência e tolerância à nicotina em fumantes brasileiros. *Revista Brasileira de Medicina* 2002; 59:73-80.
47. Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *BMJ* 2000;321:355-8.
48. Sweeney CT, Fant RV, Fagerstrom KO, McGovern JF, Henningfield JE. Combination nicotine replacement therapy for smoking cessation: rationale, efficacy and tolerability. *CNS Drugs* 2001;15:453-67.

49. Hajek P, West R, Foulds J, Nilsson F, Burrows S, Meadow A. Randomized comparative trial of nicotine polacrilex, a transdermal patch, nasal spray, and an inhaler. *Archives of Internal Medicine* 1999;159:2033-8.
50. Eisenberg MJ, Filion KB, Yavin D, Bélisle P, Mottillo S, Joseph L, et al. Pharmacotherapies for smoking cessation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 2008; 179(2):135-44.
51. Henningfield JE, Shiffman S, Ferguson SG, Gritz ER. Tobacco dependence and withdrawal: Science base, challenges and opportunities for pharmacotherapy. *Pharmacology e Therapeutics* 2009; 123:1-16.
52. US Food and Drug Administration. Public health advisory: important information on Chantix (varenicline). US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research 2008.
53. Consulta Remédios. Disponível em: <http://www.consultaremedios.com.br> (acesso em 30/05/2010).
54. Shiffman S, Ferguson SG. Nicotine patch therapy prior to quitting smoking: a meta-analysis. *Addiction* 2008; 103:557-63.
55. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296:47–55.
56. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296:64–71.
57. Spring B, Howe D, Berendsen M, McFadden HG, Hitchcock K, Rademaker AW, Hitsmann B. Behavioral intervention to promote smoking cessation and prevent weight gain: a systematic review and meta-analysis. *Addiction* 2009; 104:1472–86.