

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS**

**SERTRALINA E BUSPIRONA NA CESSAÇÃO DO TABAGISMO:  
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO EM FUMANTES SEM DEPRESSÃO**

**Autor: Jorge Luiz Carrão**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup> Leila Beltrami Moreira**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**2003**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**UNIVERSIDADE DE PASSO FUNDO**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CLÍNICA MÉDICA**  
**MESTRADO INTERINSTITUCIONAL UFRGS/UPF**

**SERTRALINA E BUSPIRONA NA CESSAÇÃO DO TABAGISMO: ENSAIO  
CLÍNICO RANDOMIZADO EM FUMANTES SEM DEPRESSÃO**

**Mestrando: Jorge Luiz Carrão**

**Orientadora: prof<sup>a</sup> Leila Beltrami Moreira**

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**  
**APRESENTAÇÃO NO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:**  
**CLÍNICA MÉDICA**

**PORTO ALEGRE – 2003**

**C311s** Carrão, Jorge Luiz

Sertralina e bupirona na cessação do tabagismo: ensaio clínico randomizado em fumantes sem depressão/ Jorge Luiz Carrão; orient. Leila Beltrami Moreira. – 2003.

100 f.: il.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Mestrado Interinstitucional da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Universidade de Passo Fundo.

1. Abandono do hábito de fumar 2. Sertralina 3. Bupirona 4. Dependência de nicotina I. Moreira, Leila Beltrami II. Título.

NLM: WM 290

## **DEDICATÓRIA**

À professora Leila, minha orientadora, um verdadeiro exemplo de pesquisadora e pessoa humana.

À Rosimar, minha esposa, e à Bibiana e Victória, minhas filhas, pelo seu carinho e, principalmente, enorme paciência comigo nesses 34 meses de convívio para conclusão do mestrado.

## AGRADECIMENTOS

A Ana Lúcia Carrão Lang, Denise Wobeto Spies e Eloisa Elena Oliveira Valente, pelo despojado trabalho psicoterapêutico com os pacientes durante 12 meses.

À farmacêutica Andréia Ribeiro Guilhon pelo controle dos medicamentos/ placebo e responsável pela concretização da randomização.

Ao Everton Luiz Soldatelli da Farmácia Extratus, que gentilmente forneceu os fármacos/placebo, prova do seu estímulo ao trabalho científico e da sua preocupação com a saúde pública.

Às secretárias Rejane A. Bueno e, especialmente, Janete Gil, pela dedicação com o agendamento dos pacientes e organização de todo o material desde as fichas de avaliação, do banco de dados até a redação final da dissertação.

À minha mãe e meu pai (*in memoriam*) que me possibilitaram ser médico, neste dia do aniversário de 27 anos de formatura.

Aos colegas do mestrado, por essa oportunidade de novo convívio em sala de aula.

Aos pacientes, que me proporcionaram mais conhecimentos e maior compreensão do ser humano.

## SUMÁRIO

<b><u>INTRODUÇÃO</u></b> .....	7
<b><u>2 REVISÃO DA LITERATURA</u></b> .....	10
2.1 Epidemiologia .....	10
2.2 Aspectos gerais, neurofarmacologia da nicotina e dependência ....	12
2.3 Diagnóstico da síndrome de dependência .....	21
2.4 Tratamento do tabagismo .....	23
2.4.1 Abordagem não-farmacológica .....	24
2.4.2 Tratamento farmacológico .....	24
2.4.3 Mecanismos de ação da Sertralina.....	27
2.4.3.1 Sertralina na cessação do tabagismo .....	30
2.4.4 Mecanismos de ação da bupiriona.....	337
2.4.4.1 Bupiriona na cessação do tabagismo .....	36
<b><u>3 OBJETIVOS E HIPÓTESES</u></b> .....	39
3.1 Hipótese conceitual .....	39
3.2 Objetivos gerais .....	39
3.3 Hipóteses operacionais.....	40
<b><u>4 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA</u></b> .....	41
<b><u>5 ARTIGO EM INGLÊS</u></b> .....	53
<b><u>6 ARTIGO EM PORTUGUÊS</u></b> .....	750
<b><u>7 ANEXOS</u></b> .....	983
7.1 Anexo A: Termo de consentimento informado .....	94
7.2 Anexo B: Instrumentos de coleta de dados .....	97
7.3 Anexo C: Manual de Instrução.....	1327
7.4 <u>Anexo D: Escalas de avaliação</u> .....	1550

## INTRODUÇÃO

O efetivo controle da dependência de nicotina é um desafio para a medicina atual e um aspecto decisivo em saúde pública visto que cerca de quatrocentas mil mortes<sup>1</sup> são determinadas pelo tabagismo anualmente. Nos Estados Unidos o consumo de cigarros é a principal causa prevenível de mortalidade e morbidade, relacionando-se com diversas patologias como o câncer (de boca, laringe, faringe, esôfago, pulmão, bexiga e rim), doenças cardiovasculares e respiratórias<sup>1</sup>. Aproximadamente cem milhões de pessoas morreram em decorrência da dependência da nicotina no século XX e, seguindo essa tendência, morrerá em torno de um bilhão no século XXI. Diante da magnitude do problema, medidas preventivas mais ostensivas têm sido sugeridas, como a proibição da publicidade e criação de impostos mais elevados<sup>2</sup>.

Aproximadamente entre 50 e 80 % dos fumantes diários nos Estados Unidos são dependentes de nicotina<sup>3,4</sup>, segundo os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV)<sup>4</sup>. A grande maioria dos fumantes – 80% - relata um desejo de parar de fumar, porém o sucesso alcançado é menor do que 5 %<sup>4</sup> sem auxílio externo e altas taxas de recaída são observadas (75-85%) após seis meses de abstinência<sup>5</sup>.

Existem alguns recursos terapêuticos para o tabagismo atualmente: a abordagem mais simples - o conselho médico - atinge taxas de abstinência de 2%<sup>6</sup> a 10%<sup>7</sup>; sessões, de grupo ou individual, utilizando técnicas de mudança comportamental, orientadas por psicólogo, não obtiveram êxito maior do que o conselho médico (2%) em estudos feitos em 1995<sup>6</sup> e alcançaram 20% em estudo mais recente<sup>7</sup>; o tratamento de reposição de nicotina não apontou índices de abstinência significativamente maiores do que o placebo<sup>8</sup>.

Os auxílios farmacológicos assumiram um papel central no tratamento da dependência de nicotina, sobretudo por duas razões, provavelmente: a primeira, o efeito da nicotina produz um aumento da atividade neuronal em regiões do cérebro<sup>9</sup>, associada ao efeito euforizante, motivo pelo qual a sua falta provoca depressão e ansiedade por ocasião da síndrome de abstinência<sup>4,10</sup>; a segunda é a hipótese<sup>10</sup> de que o tabagismo é originado, em parte, por um déficit de dopamina, noradrenalina e serotonina no cérebro do fumante. Entre os antidepressivos<sup>10</sup>, bupropiona<sup>7,8,11,12</sup> e nortriptilina<sup>13</sup> foram eficazes e aprovados por U.S. Food and Drug Administration (FDA) para cessação do tabagismo. Não existem estudos sobre a associação de sertralina e buspirona para essa finalidade<sup>10</sup>. Essa combinação pode potencializar o efeito inibidor seletivo da recaptção da serotonina com um segundo mecanismo serotoninérgico<sup>14</sup>.

O propósito do presente estudo é avaliar a eficácia da associação da sertralina e buspirona na cessação do tabagismo em fumantes que desejam parar de fumar num ambulatório de dependência química da rede de saúde pública de Passo Fundo. Também buscará informações entre fumantes sem depressão maior atual, ou história no passado recente, que possam sugerir o

possível impacto da disfunção do sistema serotoninérgico no tabagismo<sup>9,15-19</sup>, supondo que a preexistência de um componente neurobiológico para depressão anterior ao tabagismo traria um diferente desfecho na farmacoterapia serotoninérgica<sup>20,21</sup>. Portanto, com base dessas considerações, impõe-se uma compreensão maior dos fenômenos que perpetuam essa dependência química e buscam-se intervenções médicas mais eficazes para sua interrupção.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Epidemiologia

O consumo de tabaco intensificou-se após a Primeira Guerra Mundial, atingindo um pico na metade da década de 60, quando se estimou que 52% dos homens americanos e 32 % das mulheres como fumantes regulares. O tabagismo foi considerado um importante risco à saúde por uma Comissão de Aconselhamento da Associação Médica dos Estados Unidos em 1964. Em 1975, a prevalência caiu para 39% de fumantes regulares masculinos e 29 % entre as mulheres<sup>22</sup>. A prevalência de tabagismo continuou diminuindo, situando-se em 25,5% em 1994, envolvendo, aproximadamente, cinquenta milhões de pessoas<sup>23</sup>.

Dados de prevalência do tabagismo no Brasil chegam a 52 %<sup>24-30</sup>. Em 1995, a prevalência de tabagismo estimada entre adultos em Porto Alegre foi de 34,9%<sup>29</sup> e, no I Levantamento Domiciliar sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil<sup>30</sup>, foi de 9% de fumantes na população e 41,1% de uso na vida. Na região Sul, foram encontrados 12,8% de dependentes do tabaco, a maior porcentagem no país, e 44,1% de uso na vida. A comparação dos levantamentos domiciliares entre Brasil e Estados Unidos mostrou, respectivamente, uso na vida 41,1% e 70,5% (2001). Para cada quatro homens ou mulheres que fazem uso na vida de tabaco, um se tornará dependente no

Brasil<sup>30</sup>, o mesmo ocorrendo com 26% dos norte-americanos que fazem uso regular de tabaco, segundo o National Survey on Drug Use and Health (NSDUH) de 2002 (SAMHSA)<sup>31</sup>. O questionário utilizado, aplicado em entrevista na pesquisa brasileira e na forma de auto-preenchimento nos Estados Unidos, foi o mesmo de SAMHSA -1996 do U.S. Department of Health and Human Services Public Health Service, traduzido e adaptado para as condições brasileiras<sup>30</sup>.

As taxas de prevalência são mais elevadas em subgrupos da população geral e foram de 52% entre pacientes psiquiátricos norte-americanos<sup>22</sup>. Um segundo subgrupo de risco teoricamente elevado para o fumo são os filhos de fumantes regulares. Os estudos familiares revelaram risco duas a quatro vezes maior para o fumo entre indivíduos cujos pais ou irmãos são fumantes. Investigações em gêmeos demonstraram um nível significativamente maior de similaridade nas histórias de fumo para gêmeos idênticos do que para gêmeos fraternos. Um estudo de adoção demonstrou um nível de correlação significativamente maior no número de cigarros fumados por dia entre crianças adotivas e seus pais biológicos do que entre estas crianças e seus pais adotivos<sup>22</sup>.

No estado do Rio Grande do Sul, 75% das causas de morte são atribuídas às doenças não-transmissíveis. Comparando-se os coeficientes de mortalidade de adultos com aqueles de 33 países, principalmente europeus, os do Rio grande do Sul encontram-se entre os mais altos da série. No Brasil, o grupo de doenças não-transmissíveis, constituído pelas doenças cardiovasculares, câncer e lesões externas, responde por 55% dos óbitos, sendo responsáveis por metade do financiamento público hospitalar do país<sup>28</sup>.

## 2.2 Aspectos gerais, neurofarmacologia da nicotina e dependência

A nicotina, o componente psicoativo do tabaco, é um agonista do sistema nervoso central (SNC)<sup>32</sup>. Cada cigarro contém 7-9 mg de nicotina e pouco mais de 1 mg (cerca de 25% da nicotina inalada ao fumar um cigarro) atinge o sangue, chegando ao cérebro em 10 segundos<sup>33</sup>. A sua meia-vida é de, aproximadamente, duas horas.

A nicotina age no subtipo nicotínico de receptores de acetilcolina, mecanismo este que possivelmente alicerça a adição em fumantes. Portanto, esses receptores são potenciais alvos para terapia farmacológica. A administração crônica de nicotina evoca, em modelos animais e em humanos, aumento dose-dependente no número de receptores nicotínicos no cérebro, que é reversível em uma semana. Inversamente, o seu bloqueio parece produzir efeitos antiaditivos. Em ensaio clínico, adesivos de nicotina mais mecamilamina, um antagonista nicotínico, facilitaram a cessação do tabagismo em fumantes pesados, através da melhora dos sintomas de abstinência, redução de fissura, afeto negativo e apetite<sup>9</sup>. Os receptores nicotínicos são do tipo iônico e estão distribuídos por todo o cérebro, na coluna vertebral e, na periferia, em gânglios autonômicos, na supra-renal, nos nervos sensitivos e na musculatura esquelética<sup>34</sup>. A nicotina induz o aumento da atividade neuronal em sistemas regionais cerebrais, incluindo o *nucleus accumbens*, amígdala, lobos cingulado e frontal, que estão implicados com o reforço à elevação do humor e com propriedades cognitivas de outras drogas de abuso. Tem propriedades de reforço positivo e adição por ativar o trato dopaminérgico, que se projeta da área tegmental ventral para o córtex cerebral e sistema límbico<sup>9</sup>.

Essa ação justifica o poder da nicotina de induzir tolerância e dependência em pesquisas em animais<sup>35-37</sup>.

Além de ativar o sistema dopaminérgico de gratificação, a nicotina aumenta as concentrações de dopamina, noradrenalina (NE) e adrenalina, serotonina (5-HT), ácido gama-aminobutírico (GABA), glutamato, beta-endorfina e dos hormônios vasopressina, ACTH e cortisol, os quais, supostamente, contribuem para os efeitos estimulantes básicos da nicotina no SNC<sup>17,32</sup>. Diminui o metabolismo da glicose no córtex, com reflexo na modulação dopaminérgica do núcleo acumbens e diminuição da atividade talâmica<sup>38,39</sup>. Estudos em animais demonstraram que a nicotina aumenta a liberação de glutamato em terminais pré-sinápticos no córtex cerebral<sup>17</sup>. A nicotina estimula a liberação de NE em algumas áreas como, por exemplo, as vias noradrenérgicas que emergem do *locus ceruleus*, passam pelo hipocampo e chegam ao córtex, vias estas responsáveis pela vigília e pelo comportamento de busca<sup>41,42</sup>. Os efeitos noradrenérgicos podem aumentar a atenção e melhorar a performance em tarefas repetitivas, ao passo que efeitos ansiolíticos seriam mediados pelo GABA e endorfinas<sup>42</sup>.

A associação entre tabagismo e depressão tem sido largamente investigada, havendo evidências sugestivas de que o uso crônico de nicotina possa atuar como um antidepressivo via receptores nicotínicos<sup>9,16,17,19</sup>. A estimulação dos receptores nicotínicos neuronais pré-sinápticos facilita a transmissão monoaminérgica e pode conduzir à liberação de noradrenalina, em experimento em ratos<sup>18</sup>, e serotonina. O aumento da atividade neuronal<sup>9</sup>, com efeitos predominantemente excitatórios<sup>43</sup>, está associado ao efeito euforizante,

e a sua falta provoca depressão e ansiedade por ocasião da síndrome de abstinência<sup>4,10</sup>.

Fowler JS et al.<sup>16</sup> (1996) observaram diminuição nos níveis de monoamino oxidase B (MAO-B) de 40% no cérebro de fumantes, se comparado com o de não-fumantes e ex-fumantes, e sugerem que essa redução da atividade da MAO-B possa produzir sinergismo com a nicotina nos efeitos comportamentais<sup>16</sup>. A MAO-B metaboliza seletivamente a dopamina e a MAO-A metaboliza, preferencialmente, a serotonina. A nicotina atua como um inibidor da MAO-A<sup>10</sup>, o que pode explicar o aumento da serotonina no tabagismo. Os menores níveis de MAO-B podem contribuir para a baixa incidência da doença de Parkinson entre fumantes e podem ter, também, efeitos secundários em outros neurotransmissores, como a 5-HT e a NE, resultantes de interações complexas da dopamina<sup>16</sup>.

Durante o estado comportamental de vigília, a atividade colinérgica, noradrenérgica e serotoninérgica é alta. Sob essas condições, a ativação dos receptores nicotínicos pode ter um efeito predominantemente excitatório nos neurônios da rafe dorsal (RD)<sup>17</sup>. A ativação do receptor nicotínico parece evocar a liberação de ambos, NE e 5-HT, e, conseqüentemente, ativar os receptores  $\alpha 1$  e 5HT<sub>1A</sub> nos neurônios da rafe dorsal (RD). Sob condições controladas, o efeito despolarizante da ativação do receptor  $\alpha 1$  é predominante<sup>17</sup>. Quando a resposta de  $\alpha 1$  foi bloqueada, um agonista sintético do receptor nicotínico (DMPP) produziu hiperpolarização e liberação de 5-HT, agindo nos autoreceptores pós-sinápticos 5HT<sub>1A</sub>. A liberação de 5-HT, mas não da NE nicotínico-estimulada foi observada quando a passagem de sódio ou cálcio na membrana foi antagonizada<sup>17</sup>. Contudo, Li X et al.<sup>17</sup> (1998)

consideram que, no momento, há pouca evidência para sugerir a natureza da mediação dos receptores nicotínicos na resposta 5-HT. Segundo Stahal<sup>14</sup>, parece haver um interjogo de efeitos dos receptores nicotínicos sobre NE e 5-HT.

A ativação dos autoreceptores 5HT<sub>1A</sub> na rafe dorsal é suficiente para gerar e manter aumentado o sono REM<sup>17,44</sup>. Na transição entre as ondas lentas do sono e o sono REM, a atividade colinérgica aumenta e a monoaminérgica cessa. A inibição da rafe dorsal intensifica-se pelo aumento da liberação de GABA nessa região durante o REM. Se a inibição gabaérgica durante o REM inclui os terminais noradrenérgicos, existe a possibilidade de uma transição na polaridade nos neurônios da rafe dorsal, por influência colinérgica, de um efeito excitatório para inibitório. Isso ocorre porque a liberação de 5HT pela estimulação dos receptores nicotínicos, que é inibitório, pode ser resistente à inibição gabaérgica pré-sináptica. A ativação nicotínica da RD durante o sono REM pode, assim, aumentar a inibição 5HT<sub>1A</sub>-dependente<sup>17</sup>.

Estudos identificaram que vias serotoninérgicas que emergem do núcleo da rafe projetam-se para os gânglios basais, sistema límbico e córtex cerebral interagindo com o sistema dopaminérgico e sendo responsáveis pelos efeitos reforçadores da cocaína<sup>45</sup>. Receptores nicotínicos foram encontrados nesta via, onde a nicotina promoveria a liberação de serotonina, além de diminuir o seu *turnover*<sup>46</sup>. A nicotina diminui a concentração de serotonina em regiões do hipocampo que, cronicamente, diminui a resposta de adaptação ao estresse ambiental<sup>39</sup>. Em resumo, a nicotina provoca aumento e diminuição da

serotonina em diferentes regiões do cérebro e com possíveis implicações clínicas.

A dependência de nicotina pode ser encarada como um protótipo de processo de dependência<sup>22</sup>. Ela se desenvolve rapidamente, provavelmente em virtude da ativação pela nicotina do sistema dopaminérgico na área tegmental ventral, o mesmo sistema afetado pela cocaína e anfetamina<sup>32</sup>. É evidenciada, claramente, pelo aparecimento dos sintomas de abstinência dentro de 12 horas, quando um fumante pesado faz a interrupção abrupta do fumo<sup>22</sup>. Os sintomas de abstinência mais freqüentes são: humor disfórico ou deprimido; insônia; irritabilidade, frustração ou raiva; ansiedade; dificuldade para concentrar-se; inquietação; freqüência cardíaca diminuída; aumento do apetite ou ganho de peso<sup>4</sup>.

A agressão afetiva é modulada tanto pelo sistema catecolaminérgico quanto pelo serotoninérgico<sup>32</sup>. A dopamina parece facilitar a agressão, ao passo que a noradrenalina e serotonina parecem inibi-la. Subentende-se a hostilidade como uma manifestação da raiva e da agressão impulsiva, sendo esta influenciada pela serotonina<sup>48-50</sup> a qual tem atraído a atenção como um fator mediador potencialmente importante na agressão. Rápidos declínios nos níveis ou funções da serotonina no sistema nervoso central estão associados com aumento da irritabilidade e, nos primatas não-humanos, com aumento da agressão. No estudo de Coccaro EF et al.<sup>48</sup> (1989) a disfunção serotoninérgica desencadeada pela administração de fenfluramina, agente que libera 5HT e inibe sua recaptação, associou-se ao comportamento agressivo impulsivo e/ou suicida, à depressão maior, aos transtornos de personalidade, aos comportamentos criminosos violentos, e, freqüentemente, a co-ocorrência

dessas psicopatologias com dependência do álcool e de outras drogas de abuso.

Pesquisas com seres humanos sugeriram que os níveis de ácido hidroxindolacético, metabólito da serotonina, no líquido cerebrospinal (CSF 5-HIAA) correlacionam-se inversamente com a frequência da agressão<sup>32</sup>. Em estudo sobre a atividade da serotonina central e agressão, houve relação inversa da resposta da prolactina (PRL) à estimulação da fenfluramina, agente que libera 5HT e inibe sua recaptção, em indivíduos com escores elevados no teste *Life History of Aggression*. A agressão foi significativa e inversamente correlacionada à resposta da PRL ao estímulo da fenfluramina, mas não à concentração de CSF 5-HIAA lombar. A PRL, portanto, pode ser mais sensível do que CSF 5-HIAA para detectar uma relação entre agressão e atividade central da 5-HT em sujeitos humanos violentos não criminosos<sup>51</sup>.

Estudo epidemiológico de Moffitt et al.<sup>52</sup> (1998) detectou taxa elevada de serotonina no sangue total de homens violentos. O exame da serotonina plasmática como um possível indicador da função da serotonina no cérebro está baseado em semelhanças no controle metabólico da síntese de serotonina, semelhanças nos sistemas de recaptção da serotonina nas plaquetas e nos neurônios e presença de receptores de 5-HT<sub>2A</sub> nas plaquetas. Ambos os índices, no cérebro e no plasma, são afetados por tratamentos que aumentam os precursores da serotonina, por alteração na recaptção, armazenamento e degradação. Em resumo, baixo CSF 5-HIAA e serotonina elevada no sangue total estão relacionados com o comportamento agressivo e psicopatologias, e a prolactina plasmática tem maior sensibilidade para

detectar a ligação entre agressão e atividade da serotonina central em indivíduos violentos.

Os resultados de Fishbein DH et al.<sup>53</sup> (1989), em sua investigação sobre a resposta neuroendócrina do sistema serotoninérgico à estimulação da fenfluramina, agente que libera 5HT e inibe sua recaptção, de indivíduos usuários de polidrogas e com alta impulsividade e agressividade, foram semelhantes àqueles encontrados por Coccaro EF et al.<sup>48</sup>. Aqueles usuários com história de maior agressividade e impulsividade apresentaram maior resposta na redução da prolactina plasmática do que os controles, indicando uma baixa concentração de 5-HT nesses indivíduos. Foi relatado que o aumento da PRL plasmática após a fenfluramina é mediado especificamente pela serotonina. Esses dados contribuem para a compreensão dos mecanismos biológicos da agressividade no uso de substâncias psicoativas, e sugerem a necessidade de pesquisas semelhantes em tabagismo.

Coccaro EF et al.<sup>54</sup> (1990) apontaram evidências para o papel da função do receptor 5-HT<sub>1A</sub> no comportamento agressivo impulsivo em transtornos de personalidade com estímulo da bupirona. A resposta da PRL ao estímulo da bupirona correlaciona-se inversamente com o auto-relato de irritabilidade. Esses dados sugerem que a resposta da PRL ao estímulo da bupirona reflete a responsividade dos receptores no sistema límbico e hipotálamo, e a redução da responsividade desses receptores está associada com um importante componente agressivo/impulsivo no comportamento de homens com transtorno de personalidade. Ou seja, a administração de bupirona ativa os receptores 5-HT<sub>1A</sub>, diminuindo a irritabilidade e com aumento da PRL. Uma das hipóteses do presente trabalho é uma possível

disfunção no sistema 5-HT para o tabagismo, de acordo com Coccaro EF et al<sup>48</sup> (1989) e Fishbein DH et al.<sup>53</sup> (1989).

Fortalecem essa hipótese os achados de Jamner LD et al<sup>55</sup> sobre a diminuição da manifestação da raiva em fumantes com alta-hostilidade. Dois estudos foram conduzidos para determinar os efeitos da nicotina na atenuação da raiva, esta uma função do traço hostilidade. O primeiro examinou os efeitos da nicotina nas taxas de raiva diária durante um período de 24 horas, num contexto natural, em trinta fumantes e trinta não-fumantes. Os participantes fizeram duas sessões monitoradas, envolvendo a administração de adesivo de nicotina e adesivo placebo. Os participantes foram classificados em alta e baixa hostilidade através da *Cook-Medley Hostility Scale*. A administração do adesivo de nicotina, comparada com adesivo/placebo, resultou em redução significativa nos relatos diários de raiva nos fumantes com alta-hostilidade. Naqueles participantes com baixa-hostilidade, a nicotina não teve efeito nos relatos de raiva durante o dia. No segundo estudo, o qual se restringiu aos fumantes com alta-hostilidade (n=19) e não-fumantes (n=23), encontrou-se que, comparada com adesivo-placebo, a administração de nicotina resultou em reduções significativas dos relatos de raiva em fumantes comparados com não-fumantes expostos ao adesivo de nicotina. Os resultados desses dois estudos apontam, claramente, a ligação entre a nicotina e a redução de relatos de raiva em indivíduos com alta-hostilidade<sup>55</sup>. Esse trabalho pode servir como um argumento para a hipótese de que existem diferentes graus de raiva, irritabilidade e hostilidade entre os fumantes, produzindo diferentes desfechos na manutenção da dependência de nicotina.

Seguindo essa linha de pensamento, deve-se considerar Barefoot et al.<sup>56</sup> (1994), os quais concluíram que a ausência conjunta da hostilidade e do tabagismo, fatores de risco coronarianos, livrariam os indivíduos da doença arterial coronariana (DAC). Neste estudo, os fumantes apresentaram escores significativamente mais altos no *Hostile Behavior Index* do que os não-fumantes. A interação entre hostilidade e fumo foi um importante achado, mas a sua explicação permanece não esclarecida. Uma possibilidade é que ambos promovam DAC através de um mecanismo similar, tal como hiperreatividade simpática. Somam-se a esses dados dois estudos mais recentes que correlacionam, no primeiro<sup>57</sup>, o desenvolvimento da doença arterial coronariana entre homens com hostilidade cínica (egocentricidade, problemas com a empatia, uma tendência geral de culpar os outros por problemas e humor depressivo) e, no segundo<sup>49</sup>, a presença do afeto negativo, manifesto por depressão, ansiedade, raiva ou hostilidade com hipertensão e doença cardíaca coronariana.

O trabalho de Best M et al.<sup>58</sup> (2002), partindo da hipótese de que pacientes com transtorno explosivo intermitente (TEI) exibiam performance nos testes semelhantes àqueles com lesões (lesão anatômica cerebral) no córtex pré-frontal orbital/medial, comparou pacientes com TEI e controles através de testes sensíveis para este tipo de lesão. Os indivíduos com TEI mantiveram decisões desvantajosas, ao passo que os controles aprenderam a evitar as decisões desvantajosas; mostraram dificuldade no teste de reconhecimento facial para “raiva”, “repulsa” e “surpresa” e leve anosmia na identificação de odores. Esses resultados estenderam-se para a ligação entre disfunção do circuito pré-frontal orbital/medial e comportamento agressivo impulsivo. Esses

dados se somam ao artigo de revisão de Chambers RA et al.<sup>59</sup> (2003), no qual afirma que o neurodesenvolvimento do adolescente ocorre em regiões do cérebro associadas com a motivação, impulsividade e adição. A impulsividade do adolescente e/ou o comportamento de busca como um traço transicional de comportamento pode ser explicada, em parte, por alterações na maturação dos sistemas monoaminérgico frontal cortical e subcortical. Chambers RA et al.<sup>59</sup> sugere que uma exploração das alterações do desenvolvimento nesse neurocircuito envolvido com o controle de impulso tem significativas implicações na compreensão do comportamento adolescente, vulnerabilidade para adição e prevenção da adição no adolescente e no adulto. Esse tipo de disfunção sugere que alteração similar àquelas relatadas por Best M et al.<sup>58</sup>, Chambers RA et al.<sup>59</sup>, porém em menor grau, possa ocorrer com fumantes, na medida que a maioria dos tabagistas inicia o fumo na adolescência, o qual persiste apesar do prejuízo observado pelo paciente, um sintoma de dependência de acordo com DSM-IV<sup>4</sup> e CID-10<sup>60</sup>, e pelo efeito altamente aditivo da nicotina<sup>35,61</sup>.

### **2.3 Diagnóstico da síndrome de dependência**

Dependência de nicotina foi definida pela Sociedade Americana de Psiquiatria no DSM-IV<sup>4</sup> (1995) como um padrão mal-adaptativo de uso de nicotina, levando a prejuízo ou sofrimento clinicamente significativo, manifestado pela presença de pelo menos três entre sete critérios, ocorrendo a qualquer momento no mesmo período de 12 meses (Anexo B) . Os critérios levam em consideração a presença de tolerância, abstinência, padrão de

consumo e funcionamento do indivíduo. Classificam, ainda, em dependência fisiológica presente se houver tolerância ou abstinência, e ausente na falta de ambos os critérios.

Abstinência de nicotina é definida no DSM-IV<sup>4</sup> (Anexo D) pela presença de quatro critérios que consideram a frequência de uso, sintomas manifestados dentro de 4 horas após uso ou diminuição abrupta de nicotina relacionados com sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo social, ocupacional ou em outras áreas de funcionamento importantes, excluídas outras condições médicas que expliquem o transtorno mental.

Heatherton TF et al.<sup>62</sup> (1991) revisaram o Teste de Tolerância de Fagerström<sup>63,64</sup> e o denominaram de Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina (FTND). O acréscimo importante dessa escala relacionou-se com o tempo para fumar o primeiro cigarro do dia e o número de cigarros fumados por dia. O FTND (Anexo D) classifica a dependência, através de seis perguntas, em leve e moderada (0 a 7 pontos) ou grave (>7 a 10 pontos), caracterizando esta como dependência fisiológica<sup>3</sup>. O FTND foi traduzido e adaptado para o português por Carmo JT, Pueyo AA<sup>65</sup> (2002) e sua consistência interna e estabilidade garantem sua eficácia nas aplicações clínicas e epidemiológicas no estudo do tabagismo. Etter JF et al.<sup>66</sup> (1999) foram os responsáveis pela adaptação francesa do FTND.

O DSM-IV<sup>4</sup> caracteriza a dependência fisiológica se estiver presente tolerância ou sintomas de abstinência, ou seja, se um fumante apresentar evidência de tolerância, mesmo não apresentando síndrome de abstinência, ele será considerado dependente físico. Como a presença da síndrome de abstinência assegura a existência de dependência fisiológica<sup>4,60</sup>, os critérios do

DSM-IV para dependência talvez não espelhem o grau de dependência do tabagista precisamente.

Esses dados contrariam os achados de Etter JF et al.<sup>66</sup> (1999), os quais afirmam que o FTND e Heaviness of Smoking Index (HSI) teriam pouca capacidade para detectar diferenças entre fumantes relativamente leves e falham como valor preditivo para abstinência. Deve-se destacar que a amostra daquele estudo era formada por fumantes, na sua grande maioria, que não estavam no estágio de ação ou preparação para parar de fumar. Já Figlie NB et al.<sup>67</sup> (2000) afirmam que FTND tem consistência interna de 0,61 e seus escores estão estreitamente relacionados com os índices bioquímicos do fumar pesado. Ainda citam Saxon et al.<sup>68</sup> os quais constataram que os fumantes, quando foram avaliados com ambos os instrumentos, os escores médios do FTND foram mais altos do que o Questionário de Tolerância de Fagerström (FTQ)<sup>63,64</sup>. Baseado nessas observações, talvez se deva seguir a recomendação do Consenso sobre o Tratamento da Dependência de Nicotina<sup>69</sup> e Guia Nacional de Prevenção e Tratamento do Tabagismo<sup>39</sup> de se utilizar os critérios da CID – 10<sup>60</sup>. De acordo com os achados do presente ensaio clínico, sugere-se a combinação do uso da CID 10<sup>60</sup>, do FTND e dos critérios da síndrome de abstinência do DSM-IV na avaliação diagnóstica do grau de dependência.

## **2.4 Tratamento do tabagismo**

As possibilidades terapêuticas para auxílio na cessação do tabagismo vão do conselho médico à terapia comportamental e reposição de nicotina até associações farmacológicas.

### 2.4.1 Abordagem não-farmacológica

A abordagem mais simples, o conselho médico, atinge taxas de abstinência de 2%<sup>6</sup> a 10%<sup>7</sup>. Isoladamente, a terapia comportamental orientada por psicólogo, em sessões de grupo ou individual, obteve taxas de sucesso que variaram de 2% a 22% em um ano<sup>6,7,70</sup>. Associada a adesivo de nicotina, a terapia também obteve taxa de abstinência de 22% aos 12 meses em um estudo<sup>71</sup>.

### 2.4.2 Tratamento farmacológico

O tratamento de reposição de nicotina tem sido amplamente utilizado e os estudos têm mostrado resultados muito heterogêneos. Os índices de abstinência vão desde 5%, não diferindo de placebo, até 75%, dependendo do período de acompanhamento e da associação com terapia comportamental<sup>7,8,72-75</sup>. Aos seis meses, as taxas de abstinência situam-se, geralmente, em torno de 20%, com ou sem terapia comportamental ou adesivos de nicotina associados<sup>8,76-79</sup>. Em um estudo<sup>79</sup> a taxa de abstinência foi de 27,5% aos 12 meses, acompanhada de sessões de prevenção de recaída.

A não-utilização da reposição de nicotina na presente pesquisa embasa-se no fato de que alguns estudos com uso de adesivo de nicotina<sup>8,73</sup> não demonstram diferença significativa com o placebo, além de suas implicações no custo do tratamento.

Os auxílios farmacológicos assumiram um papel central no tratamento da dependência de nicotina pelo fato de que o afeto ou humor

parecem exercer efeitos potentes na motivação para o uso de nicotina<sup>8</sup>. Daí a hipótese de Hughes<sup>10</sup> de que o tabagismo seja originado, pelo menos em parte, por um déficit de dopamina, noradrenalina e serotonina no cérebro do fumante. A nicotina aumenta a atividade neuronal em regiões do cérebro<sup>9</sup>, associada ao efeito euforizante; por esse motivo, a sua falta provocaria depressão e ansiedade por ocasião da síndrome de abstinência<sup>9,10</sup>. Em estudos de base populacional, sintomas de transtorno afetivo são mais freqüentes entre os fumantes do que os não-fumantes<sup>80</sup>. Pessoas com afeto negativo são, provavelmente, mais estimuladas a começar a fumar e menos capazes de parar (Glassman AH et al.<sup>81,82</sup>). Esses efeitos são induzidos por modificações na atividade dopaminérgica no cérebro<sup>16</sup>. Portanto, justifica-se a avaliação da eficácia de antidepressivos e ansiolíticos na cessação do tabagismo.

Em humanos<sup>83</sup>, as substâncias que aumentam a serotonina, como o triptofano e dieta rica em carboidratos<sup>9,13</sup> ou os inibidores seletivos da recaptação da serotonina em ratos (IsRS)<sup>84,85</sup> diminuem a auto-administração de nicotina e aliviam sintomas de abstinência<sup>84,85</sup>. Todos esses achados são consistentes com a hipótese de que o apetite, os transtornos do humor e outros sintomas associados com a abstinência de nicotina podem ser mediados pela diminuição da transmissão serotoninérgica. A fluoxetina possui características que a tornam um possível agente para cessação do tabaco<sup>9</sup>. Em concentrações plasmáticas terapêuticas clinicamente eficazes, a fluoxetina inibe as correntes de membrana produzidas pela ativação dos receptores nicotínicos de modo não-competitivo e dose-dependente<sup>86</sup>. Portanto, os receptores nicotínicos que são ativados pelo seu neurotransmissor específico podem ser modulados pela serotonina e fluoxetina<sup>9</sup>, que poderia reduzir a

fissura e promover a abstinência, evitando a depressão e o ganho de peso, mas sem afetar, aparentemente, a função cognitiva ou provocar efeitos anticolinérgicos.

Entre os antidepressivos, bupropiona e nortriptilina, com eficácia comprovada para cessação do tabagismo<sup>8,10,12,13</sup>, foram aprovados pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para aquela indicação. Estudos com a substância bupropiona<sup>8</sup>, um antidepressivo atípico, sugeriram a possibilidade de diminuir alguns dos sintomas da abstinência através da sua ação cerebral maior no sistema noradrenérgico e menor no dopaminérgico. A nortriptilina<sup>13</sup>, um antidepressivo tricíclico, bloqueia a recaptção da noradrenalina predominantemente, com muito menos efeito na serotonina. As taxas de abstinência em seis meses, em ensaios clínicos randomizados com aconselhamento breve (10-15 minutos), foram de 14% com nortriptilina<sup>13</sup>, 34% com bupropiona, 34,8% com bupropiona e adesivo de nicotina<sup>8</sup>. Em 12 meses, a taxa foi de 23,1% com bupropiona<sup>12</sup>.

Segundo a metanálise de Hughes JR et al<sup>10</sup> que excluiu estudos com menos de seis meses de acompanhamento, não existe comprovação de eficácia da fluoxetina. Porém, um estudo com seguimento de dez semanas sugere que pacientes com nível subclínico de depressão possam ser beneficiados<sup>87</sup>.

A sertralina, um inibidor seletivo da recaptção da serotonina, foi aprovada<sup>88</sup> por FDA para o tratamento do transtorno depressivo maior, transtorno obsessivo compulsivo, doença do pânico e transtorno do estresse pós-traumático. Há também indicação potencial, evidenciada por estudos controlados<sup>88</sup>, para os seguintes transtornos: fobia social, transtorno disfórico

pré-menstrual, transtorno de personalidade borderline, obesidade e alcoolismo. Em relação à cessação do tabagismo, um ensaio clínico randomizado controlado por placebo falhou em detectar a eficácia da sertralina (200mg/dia) em 134 fumantes com história passada de depressão maior acompanhados por seis meses, sendo equivalente ou pior que placebo <sup>10,89</sup>.

Entre os ansiolíticos, a buspirona é aprovada para tratamento do transtorno de ansiedade generalizada <sup>32,90,91</sup>. É um ansiolítico não-benzodiazepínico que exerce fraco antagonismo dopaminérgico e agonismo parcial de receptores de serotonina do subtipo 1a. Diversos estudos mostraram resultados inconsistentes na cessação do tabagismo, sugerindo, porém, possível benefício para pacientes com alto nível de ansiedade <sup>73,91-98</sup>.

Não existem trabalhos sobre a associação de sertralina e buspirona na cessação do tabagismo <sup>10,91</sup>. Essa combinação pode ser entendida como uma estratégia para potencializar um inibidor seletivo da recaptção da serotonina, a sertralina, através de um segundo mecanismo serotoninérgico exercido pela buspirona <sup>14</sup>.

### **2.4.3 Mecanismos de ação da Sertralina**

A sertralina é o mais potente e seletivo entre os inibidores da recaptção da serotonina <sup>99,100</sup>. Resultados de ensaios clínicos indicaram que a eficácia da sertralina é similar àquela dos antidepressivos tricíclicos no tratamento de pacientes ambulatoriais com depressão maior <sup>14,101,102</sup>. Apresenta vantagens farmacocinéticas, tais como meia-vida de 26 horas, estabilização dos níveis plasmáticos em sete dias e ausência de inibição clinicamente

significativa das enzimas hepáticas (P450 2D6), o que lhe confere maior segurança clínica na interação com outros fármacos que usam essa via metabólica. É metabolizada no fígado em desmethylsertralina, que é inativa. Demonstra maior potência e especificidade pelos neurônios pré-sinápticos na inibição da recaptação da serotonina do que a noradrenalina, comparadas com a fluoxetina<sup>32,102-105</sup>.

Em contraste com a maioria dos tricíclicos, sertralina e desmethylsertralina têm, relativamente, mínima ação na inibição da recaptação de noradrenalina e apresentam baixa afinidade por receptores muscarínicos, histaminérgicos e 5HT<sub>1A</sub><sup>99-101,106</sup>, produzindo dessa forma baixa incidência de efeitos adversos. Os mais comuns estão associados ao aparelho gastrointestinal através dos receptores 5-HT<sub>3</sub><sup>14</sup> como náusea, diarreia, desconforto abdominal, falta de apetite, e aqueles associados ao sistema nervoso central através dos receptores 5-HT<sub>2</sub>: insônia/sonolência, irritabilidade, cefaléia, ansiedade, agitação, ataque de pânico e disfunção sexual<sup>14,32,103,104</sup>. A dose diária no tratamento da depressão é de 50 a 200 mg.

A sertralina parece exercer sua ação antidepressiva através da influência direta sobre os neurônios serotoninérgicos cerebrais que, por sua vez, afetam os neurônios noradrenérgicos no *locus ceruleus*. Essa ativação do *locus ceruleus* provoca dessensibilização (*down-regulation*) dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos pós-sinápticos e  $\alpha$ -receptores pré-sinápticos<sup>101</sup>, o que a diferencia da fluoxetina. Como outros antidepressivos tricíclicos (ADT) e inibidores da monoamino-oxidase (IMAO), a sertralina produz esse efeito subsequente ao reforço da atividade noradrenérgica central. A regulação para baixo desses receptores, diminuindo o seu número e aumentando a

noradrenalina (NE), pode estar correlacionada com a melhora clínica observada com sertralina<sup>100,107</sup>. Estudo auto-radiográfico de ratos tratados com sertralina indicam que a *down-regulation* dos receptores  $\beta$ -adrenérgicos ocorre em camadas inferiores do córtex cerebral, mas não no córtex superficial ou *corpus striatum*, sugerindo a inter-relação das vias serotoninérgicas e noradrenérgicas no cérebro<sup>14,100,101</sup>. Da mesma forma, quando os neurônios noradrenérgicos são destruídos em modelos experimentais em animais, as drogas que afetam a serotonina não têm seus efeitos habituais e vice-versa<sup>32</sup>.

Os tratamentos clássicos da depressão (antidepressivos tricíclicos e inibidores da MAO) reforçam a neurotransmissão de ambos, 5-HT e NE, nos terminais sinápticos, agindo pré-sinápticamente para aumentar a disponibilidade dos neurotransmissores. A sertralina, através da ação seletiva na recaptção de 5-HT, tem efeitos terapêuticos comparáveis aos dos tricíclicos<sup>108</sup>. Entre os 15 tipos de receptores 5-HT já descritos<sup>102,109</sup>, a sertralina apresenta pouca afinidade pelos receptores 5-HT<sub>1A</sub><sup>99-101,106</sup>. Os receptores 5-HT<sub>2</sub> constituem a classe maior de receptores 5-HT<sup>107</sup>. Em ratos, a estimulação contínua dos receptores 5-HT<sub>2</sub> pela administração de sertralina por 28 dias, da mesma forma que a amitriptilina, induz a dessensibilização do sistema de transdução do sinal<sup>100</sup>, que conduz à geração de pelo menos dois segundos-mensageiros<sup>107</sup>. O retardo da dessensibilização dos receptores 5-HT<sub>2</sub> após administração de sertralina *in vivo* pode ser uma consequência funcional da ativação prolongada do receptor 5-HT<sub>2</sub>, secundária ao bloqueio da recaptção de 5-HT<sup>80</sup>. De modo interessante, essa dessensibilização ocorre sem a coincidente *down-regulation* dos receptores 5-HT<sub>2</sub><sup>107</sup>.

Existe relação de 5-HT e dopamina com a disfunção sexual. A depressão causa diminuição da libido e da capacidade de sentir prazer, levando à diminuição da excitação. Esses aspectos do funcionamento sexual podem ser mediados pelas vias mesolímbicas dopaminérgicas<sup>14</sup>. As hipóteses supõem que esta via, podendo ser inibida pela liberação de serotonina nos receptores 5-HT<sub>2</sub>, controla as sensações de prazer e recompensa. Alterações nessa via podem estar associadas a condições como anedonia na depressão e fissura na abstinência de substâncias de abuso<sup>14</sup>. Em síntese, há uma relação recíproca entre a serotonina e a dopamina, com a serotonina tendendo a inibir o funcionamento sexual e a dopamina tendendo a aumentar o funcionamento sexual. É por isso que os IsRS, que desinibem as vias serotoninérgicas que inervam os sistemas mesolímbicos da dopamina, podem causar disfunção sexual. É por isso, também, que os agentes que aumentam a liberação de dopamina como os estimulantes, podem, freqüentemente, reverter a disfunção sexual induzida pelos IsRS<sup>14</sup>.

#### **2.4.3.1 Sertralina na cessação do tabagismo**

A sertralina não apresenta efeitos anticolinérgicos, que poderiam acentuar os sintomas de abstinência relacionados à diminuição da liberação de acetilcolina que ocorre na ausência da nicotina por ocasião da cessação do tabaco<sup>2,9,47</sup>. Adicionalmente, o aumento da serotonina extracelular está relacionado à modulação da liberação de acetilcolina no sistema nervoso central, o que poderia estar implicado no efeito observado de mimetizar a nicotina<sup>86</sup>.

O ensaio clínico randomizado de Covey LS et al.<sup>89</sup> falhou em detectar a eficácia da sertralina (200mg/dia), durante 11 semanas, em 134 fumantes com história passada de depressão maior (56,1% com depressão maior recorrente), também submetidos a terapia comportamental e seguidos por seis meses. Esse estudo partiu da hipótese de que a sertralina teria vantagens para fumantes com escores elevados nas escalas que medem o humor depressivo. As taxas de abstinência foram de 15,1% para sertralina e 23,4% para placebo ( $P>0.20$ ). Houve diferença estatisticamente significativa sobre fissura e os sintomas de abstinência irritabilidade, ansiedade e inquietação. Ocorreu incidência de depressão maior pós-cessação do tabaco acima do esperado<sup>110</sup>, risco este também observado por outros pesquisadores<sup>111,112</sup>. Diante desses resultados, os autores argumentaram que as características desse estudo podem, parcialmente, explicar algumas das inconsistências entre os achados clínicos, mas razões adicionais podem estar na interface dos compostos antidepressivos e na complexa neurobiologia da dependência do tabaco. Por exemplo, bupropiona e nortriptilina, que produziram resultados positivos, são conhecidos por afetar os neurônios dopaminérgicos e adrenérgicos, ao passo que fluoxetina e sertralina afetam primariamente o sistema serotoninérgico. Os resultados negativos trazem questionamentos sobre a importância da serotonina na dependência de nicotina. Esses achados em fumantes com história de depressão maior remetem aos estudos com alcoolistas<sup>20, 21</sup>. Nesses estudos, alcoolistas do tipo B (aqueles com alta vulnerabilidade pré-mórbida para dependência do álcool e psicopatologia mais grave) não responderam à sertralina e fluoxetina considerando ingestão de álcool e conduta impulsiva-agressiva. O tipo A (grau

de dependência do álcool menor e sem outra psicopatologia grave) respondeu à farmacoterapia serotoninérgica, associando-se o uso de sertralina com menor número de dias de bebida e maior proporção de dias de abstinência completa comparado com placebo. Assim, destaca-se a hipótese de Kranzler et. al.<sup>20,21</sup> sobre a disfunção serotoninérgica para a dependência do álcool, de que poderiam existir múltiplos sistemas afetados pelas vias serotoninérgicas. Da mesma forma, esses estudos se relacionam com os de Coccaro EF et al.<sup>48</sup>, Fishbein DH et al.<sup>53</sup>, Coccaro EF et al.<sup>51</sup> e Moffitt et al.<sup>52</sup> pela possibilidade de que redução de 5-HT possa estar mais relacionada com depressão, conduta impulsiva agressiva, transtornos de personalidade ou, mesmo, pela interação 5-HT e noradrenalina<sup>14,32</sup>.

Ensaio clínico aberto sobre a eficácia da sertralina, no tratamento da irritabilidade e da agressão em pacientes com transtorno de personalidade<sup>113</sup>, detectou mudanças significativas na irritabilidade e agressão declarada no final de quatro e oito semanas. Esse estudo sugere que a sertralina é um tratamento eficaz para o comportamento agressivo impulsivo em pacientes com transtorno de personalidade. Kavoussi RJ et al.<sup>113</sup> sustenta a hipótese de que diferentes constelações de sintomas/ traços de personalidade têm diferentes substratos biológicos que podem responder diferentemente a agentes farmacológicos com modos de ação específicos.

Portanto, os achados anteriores levam à hipótese de que existiriam diferentes tipos de fumantes do ponto de vista da neurotransmissão cerebral e, em consequência, uma distinção na resposta à terapia farmacológica para cessação do tabagismo.

#### 2.4.4 Mecanismos de ação da buspirona

A buspirona é o protótipo do ansiolítico agonista parcial de receptores de serotonina 5HT<sub>1A</sub>. Possui alta afinidade serotoninérgica, pré e pós-sináptica. Age como antagonista nos receptores 5HT<sub>1A</sub> pré-sinápticos (auto-receptores). É não sedativa e não aditiva, aprovada para o tratamento do transtorno de ansiedade generalizada<sup>90,94,105,114</sup>. Não é, estruturalmente e farmacologicamente, relacionada aos benzodiazepínicos, nem afeta diretamente o sistema neurotransmissor do ácido gama-aminobutírico (GABA), não sendo recomendada para o tratamento da abstinência dos benzodiazepínicos, álcool ou drogas sedativo-hipnóticas. Adicionalmente, não interage com álcool, nem potencializa seus efeitos depressores no sistema nervoso central, como ocorre com os benzodiazepínicos. Não tem efeito anticonvulsivante. Apresenta a grande vantagem de não causar prejuízo à memória ou déficits psicomotores, que podem afetar a habilidade dos pacientes de dirigir ou trabalhar<sup>32,90</sup>.

A buspirona é metabolizada no fígado e excretada pelos rins. A curta meia-vida, de 2 a 11 horas, exige doses três vezes ao dia (20-30 mg/dia), embora o metabólito ativo tenha uma meia-vida duas vezes mais longa que o composto original. A dosagem máxima diária é de 60 mg. Os efeitos colaterais mais comuns são tontura, náusea, cefaléia, nervosismo, sensação de cabeça leve, excitação e, raramente, insônia. A dose letal média estimada é entre 160 a 550 vezes a dose diária recomendada. A sonolência foi a consequência mais comum na superdosagem. A buspirona deve ser empregada com cautela em

pacientes com prejuízo renal ou hepático, em mulheres grávidas e em mães que amamentam, mas pode ser utilizada com segurança em idosos<sup>32,90</sup>.

A ação da buspirona é seletiva sobre os receptores 5HT<sub>1A</sub>, um dos sítios de ação preferencial da nicotina juntamente com receptores  $\alpha$ 1 adrenérgicos<sup>17</sup>. A buspirona age sobre os receptores 5HT<sub>1A</sub> pré-sinápticos (auto-receptores) como se fosse um antagonista: sua ativação pela buspirona inibe a descarga serotoninérgica do núcleo dorsal da rafe em modelos animais, diminuindo o *turnover* da serotonina e sua liberação no hipocampo, onde existe alta concentração de receptores 5HT<sub>1A</sub><sup>90,105</sup>. Nos receptores pós-sinápticos 5HT<sub>1A</sub>, age como agonista parcial<sup>14,90</sup>, lentificando o fluxo de impulsos neuronais para que o nível de 5-HT possa ser restaurado e funciona como um tipo de “serotonina artificial”<sup>14</sup>, causando a *down-regulation* dos auto-receptores 5HT<sub>1A</sub>. Se houver depleção de 5-HT, não haverá resultado em acrescentar um IsRS, como a sertralina, porque praticamente não haveria 5-HT sináptica, cuja recaptção pudesse ser bloqueada<sup>14</sup>.

A ação nos receptores pós-sinápticos 5-HT<sub>1A</sub> afeta a ansiedade, depressão, comportamento sexual, ingestão alimentar, agressividade, temperatura, pressão arterial, dor<sup>90</sup> e possível modulação serotoninérgica do sono REM<sup>115</sup>. Este efeito provável no sono REM está de acordo com o resultado de estudos da serotonina no ciclo sono-vigília sobre a aplicação por microdiálise de outro agonista dos receptores 5HT<sub>1A</sub> – 8-OH-DPAT (8-hydroxy-2 di-n-propylamino tetralin) no núcleo dorsal da rafe de ratos e gatos<sup>44,115,116</sup>. Wetter DW et al.<sup>117</sup> observaram em fumantes femininas que história de depressão estava associada com diferenciadas alterações indutoras da abstinência de nicotina em diversos parâmetros do sono REM (fragmentação

do sono, sono de ondas lentas). Esses resultados sugerem que os parâmetros do sono REM podem ser sensíveis a respostas diferenciadas na abstinência do tabaco, as quais não são referidas nos sintomas por auto-relatos<sup>117</sup>. A buspirona diminui a apnéia do sono, melhora a profundidade, qualidade e duração da ventilação; auxilia os pacientes a iniciar o sono mais rápido e aumenta a duração total do sono<sup>90</sup>. Essa influência sobre parâmetros do sono REM e aumento de sono poderia mediar o efeito da buspirona na cessação do tabagismo, amenizando a insônia em fumantes que tentam parar de fumar.

O metabólito principal da buspirona (1PP) atua nos receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos, aumentando os níveis de noradrenalina, razão pela qual ela não é efetiva no pânico ou na síndrome de retirada dos benzodiazepínicos<sup>90,105</sup>. A buspirona também tem atividade nos receptores 5HT<sub>2</sub> e receptores de dopamina do tipo 2 (D<sub>2</sub>), embora a importância dos efeitos nesses receptores seja desconhecida. Nos receptores D<sub>2</sub>, tem propriedades tanto como agonista quanto como um antagonista, e o tratamento com buspirona pode levar à diminuição na taxa de ativação dos neurônios dopaminérgicos mesolímbicos. O mecanismo de ação da buspirona não está completamente compreendido<sup>32</sup>.

A buspirona é mais eficaz que o placebo em reduzir os sintomas de depressão, e os pacientes com sintomas depressivos melancólicos obtêm mais benefício com a buspirona do que pacientes depressivos não melancólicos<sup>90</sup>. Na escala de Depressão de Hamilton (HAM-D), os itens que mais melhoraram foram o humor deprimido, trabalho e interesse, sentimentos de culpa e inércia, os sintomas centrais da depressão. A buspirona é também usada para potencializar outros antidepressivos em pacientes sem resposta ou com resposta parcial a estes últimos e como estratégia de potencialização e

controle do comportamento hostil e da agressividade<sup>90</sup>. Pacientes que eram refratários ao tratamento com a fluoxetina e/ou fluvoxamina responderam acentuadamente, ou completamente, quando a buspirona foi adicionada ao esquema<sup>90</sup>. Dados iniciais de antiagressividade em estudos com animais apontam para a utilidade da buspirona na demência com agitação<sup>90</sup>.

#### **2.4.4.1 Buspirona na cessação do tabagismo**

A buspirona pode ser útil na cessação do tabagismo porque, em primeiro lugar, a ansiedade surge como um possível sintoma da abstinência do tabaco<sup>4</sup>; em segundo, porque o tabagismo parece ser ocasionado, em parte, por um déficit de dopamina, serotonina e noradrenalina, todos aumentados por ansiolíticos e antidepressivos<sup>10,91</sup>.

A buspirona, a exemplo da sertralina, não apresenta efeitos anticolinérgicos, que poderiam acentuar os sintomas de abstinência relacionados à diminuição da liberação de acetilcolina, que ocorre na ausência da nicotina por ocasião da cessação do tabaco<sup>47,91</sup>. Adicionalmente, o aumento da serotonina extracelular está relacionado com a modulação da liberação de acetilcolina no sistema nervoso central, o que poderia estar implicado no efeito observado de mimetizar a nicotina<sup>86</sup>.

De acordo com alguns estudos<sup>48,53</sup>, a diminuição de serotonina estaria relacionada com comportamentos agressivos impulsivos. Assim como com bupropiona<sup>11</sup>, foi observada redução na irritabilidade/raiva após sete dias de tentativa de abstinência por fumantes tratados com buspirona<sup>94</sup>, provavelmente mediada pela ação nos receptores 5-HT<sub>1A</sub>, implicados no

comportamento agressivo/impulsivo em pacientes com transtorno de personalidade<sup>54</sup>.

Apesar de vários estudos que mostraram resultados inconsistentes da buspirona na cessação do tabaco e no alívio da abstinência<sup>73,92-98</sup>, possível efeito dos ansiolíticos não foi descartado na metanálise de Hughes JR et al.<sup>90</sup> que incluiu somente ensaios clínicos randomizados com acompanhamento mínimo de seis meses, comparados com placebo ou alternativa terapêutica.

Em estudo com fumantes em programa de modificação comportamental e com dependência à nicotina, definida pelo escore de Fagerström > 7<sup>73</sup> os pacientes tratados com buspirona durante 28 dias (15 mg/dia na 1ª semana, 30 mg/dia na segunda e terceira semanas) apresentaram taxa de abstinência, em 24 semanas, de 32%, semelhante à dos tratados com adesivo de nicotina. Outro estudo com 101 pacientes<sup>92</sup>, estratificados para alta e baixa ansiedade na randomização, de acordo com *Profile of Mood States Anxiety/Tension Scale* (POMS), mostrou benefício para buspirona entre os sujeitos com alta ansiedade, no final da terapia farmacológica de oito semanas (88% vs 61% no grupo placebo,  $P < 0,01$ ). Entretanto, aos 12 meses, a taxa de abstinência caiu para 12% no grupo da buspirona com alta ansiedade e para 23% no grupo placebo. Outro ensaio clínico randomizado, duplo-cego<sup>93</sup> não foi capaz de reproduzir esses resultados, porém a buspirona foi capaz de reduzir significativamente os sintomas agudos da abstinência de nicotina (fissura  $P=0,02$ ; ansiedade:  $P=0,01$ ; irritabilidade:  $P=0,03$ ; tristeza:  $P=0,02$ ; inquietação:  $P=0,04$ ) quando comparada a placebo, em fumantes com dependência fisiológica à nicotina (Fagerström > 7)<sup>94</sup>. Neste estudo, os pacientes receberam placebo (n=20) ou

bupirona (n=20) 5 mg 3x/dia na 1ª semana e 10 mg 3X/dia após. A interrupção ocorreu no 22º dia e o acompanhamento foi por apenas sete dias após a parada com o cigarro.

### **3 OBJETIVOS E HIPÓTESES**

#### **3.1 Hipótese conceitual**

A nicotina não aumenta somente as concentrações dos neurotransmissores dopamina e noradrenalina (NE), mas também serotonina (5-HT). A serotonina exerce um papel importante na dependência de nicotina, o que motiva investigação sobre uma possível disfunção do 5-HT nesse processo. Há evidências sugestivas de que o uso crônico de nicotina atua como um antidepressivo via receptores nicotínicos. De fato, a estimulação neuronal pré-sináptica dos receptores nicotínicos facilita a transmissão monoaminérgica e pode conduzir à liberação de noradrenalina e serotonina.

A investigação com sertralina e buspirona vincula-se ao mecanismo de ação desses fármacos serotoninérgicos, aos seus reduzidos efeitos adversos e à possibilidade de auxiliar na cessação do tabagismo. Portanto, postula-se neste estudo que fumantes sem depressão maior e transtorno de ansiedade, submetidos a terapia comportamental e tratados com a associação de sertralina e buspirona, terão maiores taxas de abstinência contínua se comparados com aqueles tratados com placebo e terapia comportamental, ao final de seis meses de acompanhamento.

#### **3.2 Objetivos gerais**

Comparar a eficácia de sertralina/ buspirona com placebo na cessação do tabagismo em fumantes sem depressão maior e transtorno de

ansiedade, de um Ambulatório de Dependências Químicas, submetidos a grupoterapia, ao final de seis meses de acompanhamento.

Descrever e comparar as manifestações de raiva/irritabilidade, fissura e outros sintomas de abstinência de nicotina entre os dois grupos (sertralina/buspirona e placebo).

Descrever os efeitos adversos dos fármacos.

### **3.3 Hipóteses operacionais**

Desfecho primário:

A taxa de abstinência contínua de nicotina no grupo de fumantes tratados com sertralina e buspirona é igual à taxa de abstinência contínua no grupo tratado com placebo ao fim de seis meses.

O risco relativo de recaída em seis meses entre o grupo de pacientes tratados com sertralina e buspirona e o grupo de pacientes tratados com placebo é igual a 1.

Desfechos secundários

A taxa de relatos de raiva no grupo de fumantes tratados com sertralina e buspirona será igual à taxa de relatos de raiva do grupo placebo durante o acompanhamento de seis meses.

#### 4 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. McGINNIS, JM.; FOEGE, WH. **Actual causes of death in the United States.** JAMA 1993; 270 (18): 2207-2212.
2. LARANJEIRA, R.; RAW, M. **Prevenção da dependência da nicotina: uma prioridade de saúde pública.** Rev. Bras. Psiquiatr. mar. 2001; v. 23 n.1, São Paulo.
3. HUGHES, JR; FIESTER, S; GOLDSTEIN, MG; RESNICK, MP; ROCK, N; ZIEDONIS, D. **American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with nicotine dependence.** Am J Psychiatry 1996, 153(suppl):S1-S31.
4. American Psychiatric Association. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais.** 4ª edição (DSM-IV). Artes Médicas, Porto Alegre, 1995.
5. SHIFFMAN, S; READ, L; MALTESE, J; RAPKIN, D & JARVIK, ME. **Prevenção de recaída em ex-fumantes: Uma abordagem de automanejo.** In: **Prevenção da recaída.** MARLATT & GORDON. Cap. 8, pag. 419. Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.
6. MALCOM, L; Tang, JL. **An analysis of the effectiveness of interventions intended to help people stop smoking.** Arch Intern Med 1995 oct 9; 155:1933-1941.
7. PROCHAZKA AV. **New developments in smoking cessation.** Chest/117/4/ April, 2000 Supplement; 169S-175S.
8. JORENBY, DE; LEICHOW, SJ; NIDES, MA; RENNARD, SI; JOHNSTON, JA; HUGHES, AR; SMITH, SS; MURAMOTO, ML; DAUGHTON, DM; DOAN, K; FIORE, MC; BAKER, TB. **A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation.** New England J Med 1999; 340:9,685-691.
9. GAMBASSI, G; BERNABEI, R. **Antidepressants and smoking cessation.** Arch Inter Medicine 1999; 159(11)1257-1258.
10. HUGHES JR; STEAD, LF; LANCASTER, T. **Antidepressants for smoking cessation.** Cochrane Database Syst Rev 2000; (4):CD000031.

11. SHIFFMAN, S; JOHNSTON, JA; KHAYRALLAH, M; ELASH, CA; GWALTNEY, CJ; PATY JA; GNYS; M; EVONIUK, G; DEVEAUGH-GEISS, J. **The effect of bupropion on nicotine craving and withdrawal.** *Psychopharmacology (Berl)* 2000 Jan; 148(1):33-40.
12. HURT, RD; SACHS, DP; GLOVER, ED; OFFORD, KP; JOHNSTON, JA; DALE, LC; KHAYRALLAH, MA; SCHROEDER, DR; GLOVER, PN; SULLIVAN, CR; CROGHAN, IT; SULLIVAN, PM. **Bupropion for smoking cessation: a double-blind, placebo-controlled dose response trial.** *New England Journal Med* 1997; 337: 1195-1202.
13. PROCHASKA, AV; WEAVER, MJ; KELLER, RT; FRYER, GE; LICARI, PA; LOFASO, D. **A randomized trial of nortriptyline for smoking cessation.** *Archives of Internal Medicine* 1998; 158(18): 2035-2039.
14. STAHAL, SM. **Essential psychopharmacology.** 1. ed. Cambridge University Press, 1997.
15. SEMBA, J; MATAKI, C; YAMADA, S; NANKAI, M; TOM, M. **Antidepressant-like effects of chronic nicotine on learned helplessness paradigm in rats.** *Biol Psychiatry.* 1998; 43:389-391.
16. FOWLER, JS; VOLKOW, ND; WANG, GJ; PAPPAS, N; LOGAN, J; MACGREGOR, R; ALEXOFF, D; SHEA, C; SCHLYER, D; WOLF, AP; WARNER, D; ZEZULKOVA, I & CLENTO, R. **Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers.** *Nature* 1996; 379:733-736.
17. LI X; RAINNIE, DG; McCARLEY, RW; GREENE, RW. **Presynaptic nicotinic receptors facilitate monoaminergic transmission.** *J Neurosci.* 1998; 18: 1904-1912.
18. FU, Y; MATTA, SG; JAMES, TJ; SHARP, BM. **Nicotine-induced norepinephrine release in the rat amygdale and hippocampus is mediated through brainstem nicotinic cholinergic receptors.** *J Pharmacol Exp Ther.* 1998; 284:1188-1196.
19. TAKAHASHI, H; TAKADA, Y; NAGAI, N; URANO, T; TAKADA, A. **Nicotine increases stress-induced serotonin release by stimulating nicotinic acetylcholine receptor in rat striatum.** *Synapse.* 1998; 28:212-219.
20. PETTINATI, HM; VOLPICELLI, JR; KRANZLER, HR; LUCK, G; RUKSTALIS, MR; CNAAN, A. **Sertraline treatment for alcohol dependence: interactive effects of medication and alcoholic subtype.** *Alcohol Clin Exp Res* 2000 Jul; 24(7):1041-1049.
21. KRANZLER, HR; BURLESON, JA; BROWN, J; BABOR, TF. **Fluoxetine treatment seems to reduce the beneficial effects of cognitive-behavioral therap in Type B alcoholics.** *Alcohol Clin Exp Res* 1996; 20:1534-1541.

22. SHUCKIT, M. **Abuso de Álcool e Drogas**. Porto Alegre, Brasil. Artes Médicas, 1991.
23. **Centers for diseases control. Cigarette smoking among adults**. United States, 1994. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1996; 45; 588-590.
24. ACHUTTI, AC. MEDEIROS, AMB; BASSANESI, SH; AZAMBUJA, MID; KLEIN, EH. COSTA, EA. **Hipertensão arterial no Rio Grande do Sul**. Porto Alegre, Boletim de Saúde 1985; 12:6-34.
25. LOLIO, CA; SOUZA, JMP; SANTOS, AH; BUCHALLA, CM. **Prevalência de tabagismo em comunidade urbana na região sudeste do Brasil**. Rev Saúde Pública 1993; 27:262-265.
26. POHLMANN, PR; LOSS, JF; FLORES, C; BOLZONI, A; DUNCAN, BB; ZIMMER, PM. **Tabagismo em Porto Alegre: prevalência e o papel dos profissionais de saúde na prevenção**. Rev Ass Med Bras 1991; 25:388-393.
27. REGO, RA; BERARDO, FAN; VASCONCELLOS, C; AVENTURADO, LVO; MONCAU; JEC; RAMOS, LC. **Fatores de risco para doenças crônicas não-transmissíveis: Inquérito domiciliar no município de São Paulo, SP (Brasil): Metodologia e resultados preliminares**. Rev Saúde Pública 1990; 24:177-185.
28. DUNCAN, BB; SCHMIDT, MI; POLANCZYK, CA; HOMRICH, CS; ROSA, RS; ACHUTTI, AC. **Fatores de risco para doenças não-transmissíveis em área metropolitana na região Sul do Brasil: prevalência e simultaneidade**. Rev Saúde Pública 1993; 27:143-148.
29. MOREIRA, LB; FUCHS, FD; MORAES, RS; BREDEMEIR, M; CARDOSO S. **Prevalência de tabagismo e fatores associados em área metropolitana na região Sul do Brasil**. Rev. Saúde Pública 1995; 29(1):46-51.
30. CARLINI, EA; GALDURÓZ, JCF. NOTO, AR; NAPPO, AS. **I Levantamento Domiciliar sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil – 2001**. Centro Brasileiro de Informações Sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID) e Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2002.
31. **Substance Abuse and Mental Health Services Administration – SAMHSA - 2002**, <http://www.samhsa.gov>.
32. KAPLAN, HI; SADOCK, BJ & GREBB, JA. **Compêndio de Psiquiatria**. 7. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 1997.
33. BENOWITZ, NL. **Nicotine safety and toxicity**. New York: Oxford University Press, 1998.
34. SARGENT, PB. **The diversity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors**. Annual Review Neuroscience 1993; 16:403-443.

35. PIDOPLICHKO, VI; DEBIASI, M; WILLIAMS, JT & DANI, JA. **Nicotine activates and desensitizes midbrain dopamine neurons**. Nature november 1997, Vol 390/27:401-404.
36. LESHNER, AI. **Understanding drug addiction: implications for treatment**. Hosp Pract 1996; 47-59.
37. NISSELL, M; NOMIKOS, GG; Svenson TH. **Nicotine dependence, midbrain dopamine system and psychiatric disorders**. Pharmacol Toxicol 1995; 76:157-162.
38. LONDON, ED. **Effects of nicotine on cerebral metabolism**. In: BOCH, G; MARSH, J (eds.) **The biology of nicotine dependence**. New York: Wiley, 1990:131.
39. ACHUTTI, A; MENEZES, AMB; CAMPANA, A; MARQUES, AC; GIGLIOTTI A; BALDISSEROTTO, G; CRUZ, MT; FERREIRA, MP; LARANJEIRA, R; ZAMBONI, M; ALENCAR FILHO, AC; MIRRA, AP; RUBINSTEIN I; JUNIOR, LK; BONETTO, D; DUQUE, AC; JARDIM, JR. **Guia Nacional de Prevenção e Tratamento do Tabagismo**. São Paulo: Vitro Comunicação & Editora, 2001.
40. BALFOUR, DJ. **The effects of nicotine on brain neurotransmitter systems**. Pharmacol Ther 1982; 16:269-282.
41. MITCHELL, SN. **Role of the locus coeruleus in the noradrenergic response to a systemic administration of nicotine**. Neuropharmacology 1993; 32:937-949.
42. SULLIVAN, MA; COVEY, LS. **Nicotine dependence: the role for antidepressants and anxiolytics**. Curr Opin Investig Drugs. 2002 Feb; 3(2):262-271.
43. BRODIE, MS. **Low concentrations of nicotine increase the firing rate of neurons of the rat ventral tegmental area in vitro**. In: ADLKOFFER, F; Thurau K (eds.). **Effects of nicotine on biological systems**. Basel: Birkhäuser, 1991:373.
44. PORTAS, CM; THAKKAR, M; RAINNIE, D; McCARLEY, RW. **Microdialysis perfusion of 8-hydroxy-2-(di-n-pro-pylamino) tetralin (8-OH-DPAT) in the dorsal raphe nucleus decreases serotonin release and increase rapid eye movement sleep in the freely moving cat**. J Neurosci 1996; 16: 2820-2828.
45. RICHARDSON, NR & ROBERTS, DCS. **Fluoxetine pretreatment reduces breaking points on a progressive ratio schedule reinforced by intravenous cocaine self administration in the rat**. Life Science 1991; 49:833-840.
46. WADA, E; MCKINNON, D; HEINEMANN, S; PATRICK, J; SWANSON, LW. **The distribution of mRNA encoded by a new member of the neuronal**

**nicotinic acetylcholine receptor gene family ( $\alpha 5$ ) in the rat central neurons system.** Brain Research 1990; 526:45-53.

47. ARAUJO, DM; LAPCHAK, PA; COLLIER, B; QUIRINO, R. **Characterization of N-(3H) methylcarbamylocholine binding sites and effect of N- methylcarbamylocholine on acetylcholine release in rat brain.** Journal Neurochem 1988; 51: 292-299.

48. COCCARO, EF; SIEVER, LJ; KLAR, HM; MAURER, G; COCHRANE, K; COOPER, TB; MOHS, RC; DAVIS, KL. **Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders.** Arch Gen Psychiatry. July 1989; Vol 46:587-599.

49. PICKERING, TG. **Mental stress as a causal factor in the development of hypertension and cardiovascular disease.** Curr Hypertens Rep 2001 Jun; 3(3):249-54.

50. SWAN, GE; WARD, MM; JACK, LM. **Abstinence effects as predictors of 28-day relapse in smokers.** Addict Behav 1996 Jul-Aug; 21(4):481-490.

51. COCCARO, EF; BERMAN, ME; KAVOUSSI, RJ. **Assessment of life history of aggression: development and psychometric characteristics.** Psychiatry Res. 1997 DEC5; 73(3): 147-157.

52. MOFFITT, TE; BRAMMER, GL; CASPI, A; FAWCETT, JP; RALEIGH, M; YUWILER, A; SILVA, P. **Whole blood serotonin relates to violence in an epidemiological study.** Biol Psychiatry 1998 Mar 15;43(6):446-457.

53. Fishbein DH, Lozovsky D, Jaffe JH. **Impulsivity, aggression, and neuroendocrine responses to serotonergic stimulation in substance abusers.** Biol Psychiatry 1989 Apr 15; 25(8):1049-1066.

54. COCCARO, EF; GABRIEL, S; SIEVER, LJ. **Buspirone challenge: preliminary evidence for a role for central 5-HT<sub>1A</sub> receptor function in impulsive aggressive behavior in humans.** Psychopharmacol Bull. 1990; 26(3):393-405.

55. JAMNER, LD; SHAPIRO, D; JARVIK, ME. **Nicotine reduces the frequency of anger reports in smokers and nonsmokers with high but not low hostility: an ambulatory study.** Exp Clin Psychopharmacol 1999 Nov; 7(4):454-463.

56. BAREFOOT, JC; PATTERSON, JC; HANEY, TL; CAYTON, TG; HICKMAN, JR; WILLIAMS, RB. **Hostility in asymptomatic men with angiographically confirmed coronary artery disease.** Am J Cardiol 1994 Sep 1; 74(5):439-442.

57. JORGENSEN, RS; FRANKOWSKI, JJ; LANTINGA, LJ; PHADKE, K; SPRAFKIN, RP; ABDUL-KARIM, KW. **Defensive hostility and coronary heart disease: a preliminary investigation of male veterans.** Psychosom Med 2001 May-Jun; 63(3): 463-469.

58. BEST M; WILLIAMS, JM; COCCARO, EF. **Evidence for a dysfunctional prefrontal circuit in patients with an impulsive aggressive disorder.** Proc Natl Acad Sci U S A 2002 Jun 11; 99(12):8448-8453.Epub 2002 May 28.
59. CHAMBERS, RA; TAYLOR, JR; POTENZA, MN. **Developmental Neurocircuitry of Adolescence: A Critical Period of Addiction Vulnerability.** Am J Psychiatry, June 2003; 160:1041-1052.
60. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Transtornos mentais e de comportamento decorrentes do uso de substâncias psicoativas.** In: CID-10. **Classificação de Transtornos Mentais e de Comportamento da CID-10.** Porto Alegre: Artes Médicas, 1993.
61. EPPING-JORDAN, MP; WATKINS, SS; KOOB, GF; MARKOU, A. **Dramatic decrease in brain reward function during nicotine withdrawal.** Nature. 1998; 393:767-769.
62. HEATHERTON, TF; KOZLOWSKI, LT; FRECKER, RC; FAGERSTRÖM, KO. **The Fagerström Test for nicotine dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire.** British Journal of Addiction 1991; 86:1119-1127.
63. FAGERSTRÖM, KO.. **Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment.** Addict. Behav. (1978)11:331-335.
64. FAGERSTRÖM, KO; SCHNEIDER, NG. **Measuring Nicotine Dependence: A Review of the Fagerström Tolerance Questionnaire.** Journal of Behavioral Medicine, 1989, vol. 12, nº 2.
65. 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/Adaptation into portuguese for the Fagerström test for nicotine dependence (FTND) to evaluate the dependence and tolerance for nicotine in brazilian smokers.** RBM Rev. Bras. Méd jan-fev.2002; 59(1/2):73-80.
66. ETTER, JF; DUC, TV; PERNEGER, TV. **Validity of the Fagerström test for nicotine dependence and of the Heaviness of Smoking Index among relatively light smokers.** Addiction 1999; 94(2): 269-281.
67. FIGLIE, NB; PILLON, SC; DUNN, J; LARANJEIRA, R. **The frequency of smoking and problem drinking among general hospital inpatients in Brazil – using the AUDIT and Fagerström questionnaires.** São Paulo Med. J. set 2000; v.118 n.5, São Paulo.
68. SAXON, JA; Mcguffin, R; WALKER, RD. **An open trial transdermal nicotine replacement therapy for smoking cessation among alcohol and drug dependent inpatients.** J Subst abuse Treat 1997; 14(4):333-337.

69. MARQUES, ACPR (SP); CAMPANA, A (RS); GIGLIOTTI, AP (RJ); LOURENÇO, MTC (SP); FERREIRA, M P (SP); LARANJEIRA, R. **Consensus on the treatment of nicotine dependence**. Rev. Bras. Psiquiatr 2001; 23 (4): 200-214.
70. LANDO, HA; McGOVERN, PG; BARRIOS, FX; ETRINGER, BD. **Comparative evaluation of American Cancer Society and American Lung Association smoking cessation clinics**. Am J Public Health 1990; 80:554-559.
71. CINCIRIPINI, PM; CINCIRIPINI, LG; WALLFISCH, A; HAQUE, W; VAN VUNAKIS, H. **Behavior therapy and the transdermal nicotine patch: effects on cessation outcome, affect, and coping**. J Consult Clin Psychol. 1996 Apr; 64(2): 314-323.
72. JORENBY, DE, HATSUKAMI, DK; SMITH, SS; FIORE, MC; ALLEN, S; JENSEN, J; BAKER, TB. **Characterization of tobacco withdrawal symptoms: transdermal nicotine reduces hunger and weight gain**. Psychopharmacology 1996; 128:130-138.
73. HILLEMANN, DE; MOHIUDDIN, SM; DELCORE, MG. **Comparison of fixed-dose transdermal nicotine, tapered-dose transdermal nicotine, and bupropion in smoking cessation**. Creighton University Cardiac Center, Omaha, Nebraska. J Clin Pharmacol 1994; 34:222-224.
74. KENFORD, SL; FIORE, MC; JORENBY, DE; SMITH SS; WETTER, D; BAKER, T. **Who will quit with and without the nicotine patch**. JAMA 1994; 271:589-594.
75. SCHNEIDER, NG; JARVIK, ME; FORSYTHE, AB; ELLIOT, ML; SCHWEIGER, A. **Nicotine gum smoking cessation: a placebo controlled, double-blind trial**. Addict Behav 1983; 8:253-261.
76. KILLEN, JD; FORTMANN, SP; SCHATZBERG, AF; HAYWARD, C; SUSSMAN, L; ROTHMAN, M; SRAUSBERG, L; VARANDY, A. **Nicotine patch and paroxetine for smoking cessation**. J Consult Clin Psychol 2000 Oct; 68(5):883-889.
77. HEIJDRRA, YF; VAN SPIEGEL PI; BOOTSMA, GP; VAN DEN BERKMORTEL, FP; WOLLERSHEIM, H. **Bupropion: an effective new aid for smoking cessation**. Ned Tijdschr Geneesk 2000 Nov 4; 144(45):2138-2142.
78. FIORE, MC; SMITH, SS; JORENBY, DE; BAKER, TB. **The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation: a meta-analysis**. JAMA 1994; 271(24): 1940-1947.
79. HURT RD; DALE, LC; FREDRICKSON, PA; CALDWELL, CC; LEE, GA; OFFORD, KP; LAUGER, GG; MARÜSIC, Z; NEESE, LW; LUNDBERG, TG.

**Nicotine patch therapy for smoking cessation combined with physician advice and nurse follow-up.** JAMA. 1994; 271:595-600.

80. ANDA, RF; WILLIAMSON, DF; ESCOBEDO, LG. MAST, EE; GIOVINO, GA; REMINGTON, PL. **Depression and the dynamics of smoking: a national perspective.** JAMA 1990; 264: 1541-1545.

81. GLASSMAN, AH; COVEY, LS. **Smoking and affective disorder.** Am J Health Behav 1996; 20:279-285.

82. LIPKUS, IM; BAREFOOT, JC; WILLIAMS, RB; SIEGLER, IC. **Personality measures as predictors of smoking initiation and cessation in the UNC Alumni Heart Study.** Health Psychol 1994; 13:149-155.

83. BOWEN, DJ; SPRING, B; FOX E. **Tryptophan and high-carbohydrate diets as adjuncts to smoking cessation therapy.** J Behav Med. 1991; 14:97-110.

84. AMIT, Z; SMITH, BR; GILL, K. **Serotonin uptake inhibitors: effects on motivated behaviors.** J Clin Psychiatry. 1991; 52:55-60.

85. LEVIN, ED; BRIGGS, SJ; CHRISTOPHER, NC; ROSE, JE. **Sertraline attenuates hyperphagia in rats following nicotine withdrawal.** Department of Psychiatry, Duke University, Durham, NC 27710; Pharmacol Biochem Behav 1993 Jan; 44(1):51-61.

86. GARCIA-COLUNGA, J; AWAD, IN; MILEDI, R. **Blockage of muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors by fluoxetine (Prozac).** Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94:2041-2044.

87. HITSMAN, B; PINGITORE, R; SPRING, B; MAHABLESHWARKAR, A; MIZES, JS, SEGRAVES, KA; KRISTELLER, JL; XU, W. **Antidepressant pharmacotherapy helps some cigarette smokers more than others.** J Consult Clin Psychol 1999; 67: 547-554.

88. SCHATZBERG, AF. **New indications for antidepressants.** J Clin Psychiatry 2000; 61 (Suppl 11):9-17.

89. COVEY, LS; GLASSMAN, AH; STETNER, F; RIVELLI, S; STAGE, K. **A randomized trial of sertraline as a cessation aid for smokers with a history of major depression.** Am J Psychiatry. 2002 Oct; 159 (10): 1731 – 1737.

90. GELENBERG, AJ. **Buspirone: seven-year update.** J Clin Psychiatry 1994; 55 (5): 222-229.

91. HUGHES, JR. STEAD, LF; LANCASTER, T. **Anxiolytics for smoking cessation.** Cochrane Database Syst Rev. 2000; (4): CD002849.

92. CINCIRIPINI, PM; LAPITSKY, L; SEAY, S; WALLFISCH, A; MEYER, WJ; VANVUNAKIS, H. **A placebo-controlled evaluation of the effects of**

**bupirone on smoking cessation: differences between high- and low-anxiety smokers.** J Clin Psychopharmacol 1995 Jun; 15 (3):182-191.

93. SCHNEIDER, NG; OLMSTEAD, RE; STEINBERG, C; SLOAN, K, DAIMS, RM; BROWN, HV. **Efficacy of bupirone in smoking cessation: a placebo-controlled trial.** Clin Pharmacol Ther. 1996; 60:568-575.

94. HILLEMANN, DE; MOHIUDDIN, SM; DELCORE, MG; SKETCH, MH. **Effect of bupirone on withdrawal symptoms associated with smoking cessation.** Arch Intern Med, February, 1992; 152: 350-352.

95. ROBINSON, MD; PETTICE, YL; SMITH, WA; CEDERSTROM, EA; SUTHERLAND, DE; DAVIS, H. **Bupirone effect on tobacco withdrawal symptoms: a randomized placebo-controlled trial.** J Am Board Fam Pract. 1992; 5 (1):1-9.

96. WEST, R; HAJEK, P; McNEILL, A. **Effect of bupirone on cigarette withdrawal symptoms and short-term abstinence rates in a smokers clinic.** Psychopharmacology Berl. 1991;104: 91-96.

97. BEVELAQUA, Frederick A. **Possible Role of Bupirone Hydrochloride in Smoking Cessation.** Chest November 1997; Volume 112 (5): 1445-1446.

98. FARID, P; ABATE, MA. **Bupirone use for smoking cessation.** Ann Pharmacother. 1998 Dec; 32 (12):1362-1364.

99. KOE, BK; WEISSMAN, A; WELCH, WM; BROWNE, RG. **Sertraline. IS, 4S-N-methyl-4-(3,4-dichlorophenyl)-1,2,3,4-tetrahydro-1-naphthylamine, a new uptake inhibitor with selectivity for serotonin.** J Pharmacol Exp Ther. 1983; 226: 686-700.

100. KOE, BK. **Preclinical Pharmacology of Sertraline: A Potent and Specific Inhibitor of serotonin Reuptake.** J Clin Psychiatry 1990; 51/12, B:13-17.

101. BYERLEY, WF; McCONNELL, EJ; McCABE, RT; DAWSON, TM; GROSSER, BI; WAMSLEY, JK. **Chronic administration of sertraline, a selective serotonin uptake inhibitor, decreased the density of B-adrenergic receptors in rat frontoparietal cortex.** Brain Research, 421 (1987) 377- 381.

102. MORENO, DH; BERNIK, M; MATTOS, P; CORDAS, TA. **Recuperação em Depressão.** São Paulo: Livre 2003.

103. AGUGLIA, E; CASACCHIA, M; CASSANO, GB; FARAVELLI, C; FERRARI, G; GIORDANO, P; PANCHERI, P; RAVIZZA, L; TRABUCCHI, M; BOLINO, F; SCARPATO, A; BERARDI, D; PROVENZANO, G; BRUGNOLI, R; ROZZINI, R. **Double-blind study of the efficacy and safety of sertraline versus fluoxetine in major depression.** International clinical Psychopharmacology 1993 (8)197-202.

104. BENNIE, EH; MULLIN, JM; MARTINDALE, JJ. **A double-blind multicenter trial comparing sertraline and fluoxetine in outpatients with major depression.** J Clin Psychiatry June 1995; 56: 6, 229-237.
105. CORDIOLI, AV, e colaboradores. **Psicofármacos: consulta rápida.** 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas Sul, 2000.
106. DOOGAN, DP; M.R.C.P., Caillard V. J Clin. **Sertraline: A New Antidepressant.** Psychiatry August, 1988; 49(8, suppl):46-51.
107. SANDERS-BUSH, E; BREEDING, M; KNOTH, K; TSUTSUMI, M. **Sertraline-induced desensitization of the serotonin 5HT-2 receptor transmembrane signaling system.** Psychopharmacology 1989; 99: 64-69.
108. REIMHERR, FW; BYERLEI, WF; WARD, MF; LEBEGUE, BJ; WENDER, PH. **Sertraline, a selective inhibitor of serotonin uptake, for the treatment of outpatients with major depressive disorder.** Psychopharmacol Bull 1988; 24: 200-205.
109. DUBOVSKY, SL; THOMAS, M. **Beyond specificity: effects of serotonin, and serotonergic treatments on psychobiological dysfunction.** J Psychosom Res 1995; 39: 429-444.
110. GLASMANN, AH; COVEY, LS; STETNER, F; RIVELLI, S. **Smoking cessation and the course of major depression: a follow-up study.** Lancet 2001; 357:1929-1932.
111. TSOH, JY; HUMFLEET, GL; MUNÓZ, RF; REUS, VI; HARTZ, DT; HALL, SM. **Development of major depression after treatment for smoking cessation.** Am J Psychiatry. 2000; 157:368-374; correction, 157:1359.
112. COVEY, LS; GLASSMANN, AH; STETNER, F. **Major depression following smoking cessation.** Am J Psychiatry. 1997; 154:263-265.
113. KAVOUSSI, RJ; LIU, J; COCCARO, EF. **An open trial of sertraline in personality disordered patients with impulsive aggression.** J Clin Psychiatry. 1994 Apr; 55 (4):137-141.
114. EISON, AS; TEMPLE, DL. **Buspirone: review of its pharmacology and current perspectives on its mechanism of action.** Am J Med 1986. 80 (suppl 3B):1-9.
115. URSIN, R. **Physiological Review – Serotonin and sleep.** Sleep Medicine Reviews 2002, vol.6, No.1, pp57-69.
116. BJORVATN, B; FAGERLAND, S; EID, T; URSIN, R. **Sleep/Waking effects of a selective 5-HT<sub>1</sub> receptor agonist given systemically as well as perfused in dorsal raphe nucleus in rats.** Brain Res 1997; 770:81-88

117. WETTER, DW; CARMACK, CL; ANDERSON, CB; MOORE, CA, DE MOOR, CA; CINCIRIPINI, PM; HIRSHKOWITZ, M. **Tobacco withdrawal signs and symptoms among women with and without a history of depression.** Exp Clin Psychopharmacol. 2000 Feb; 8 (1):88-96.

**THE USE OF SERTRALINE AND BUSPIRONE FOR SMOKING  
CESSATION A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL IN NONDEPRESSED  
SMOKERS**

**Jorge Luiz Carrão. MD**

**From the Department of Internal Medicine , School of Medicine;  
Universidade de Passo Fundo, Brazil.**

**Leila Beltrami Moreira. MD. PhD**

**From the Department of Pharmacology – ICBS – School of Medicine and  
Post-Graduate Program of Medicine: Medical Clinic; Universidade Federal  
do Rio Grande do Sul, Brazil.**

Address for correspondence

***Jorge Luiz Carrão, MD.***

***Departamento de Medicina Interna***

***Faculdade de Medicina de Passo Fundo***

***Marcelino Ramos 111/401***

***99.010-160, Passo Fundo, RS, Brazil.***

***Phone/FAX: + 5554 - 3116222***

***E-mail: clinicacarrao@annex.com.br***

## 5 ARTIGO EM INGLÊS

### THE USE OF SERTRALINE AND BUSPIRONE FOR SMOKING CESSATION A RANDOMIZED CLINICAL TRIAL IN NONDEPRESSED SMOKERS

#### ABSTRACT

**Background and Methods:** Nicotine dependence has been related to a deficiency of dopamine, serotonin and norepinephrine. Nicotine produces euphoric effect and its lack provokes depression and anxiety when withdrawal symptoms appear. Antidepressants have shown themselves effective for quitting smoking. We conducted a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial to evaluate the efficacy of sertraline/buspirone in the tobacco abstinence in follow-up of 6 months. Ninety eight smokers fulfilled the sample and the exclusion criteria were other major psychiatric illnesses. To the active group of 23 patients were given sertraline 25mg/day on days one and two of the treatment, followed by 50mg from day 3 to 90. And buspirone 5mg were also given three times a day for seven days, and 10mg on day eight to ninety. The control group (n=75) received placebo capsules identical to the sertraline and buspirone, which were also administered in the same way as the treatment

group. In combination patients took part in cognitive-behavioural therapy for smoking cessation continued for 24 weeks.

**Results:** All patients presents with physiologic dependence by the criteria of the DSM-IV 4th edition and the Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND) was 5.6 in the sertraline/buspirone group and 5.7 in the placebo group. The rate of continuous abstinence at the twenty-sixth week of follow-up was 43.5% in the active treatment group and than 17.3% in the control group ( $P= 0.01$ ). Controlling for the number of cognitive-behavioural therapy sessions and the number of other smokers in the household, the adjusted odds ratio for relapse for the group treated with sertraline and buspirone was 0.68 (IC 0.47-0.99;  $P=0.008$ ). Nicotine abstinence symptoms were common in both placebo and active treatment groups (98.7% versus 95.5 %,  $P=0.37$ ). Craving was complained by 94.4% of the placebo patients and 84.2% in the sertraline/buspirone group ( $P=0.37$ ). The most frequent complaints of the sertraline/buspirone group were drowsiness, digestive discomfort and diarrhoea while the placebo group complained of drowsiness, headaches and irritability.

**Conclusion:** The combination of sertraline and buspirone with cognitive-behavioural therapy was more effective than placebo in follow-up of 6 months in smoking cessation.

**KEY WORDS:** Smoking cessation. Sertraline. Buspirone. Nicotine dependence. Clinical trial. Antidepressant. Anxiolytic.

## INTRODUCTION

Tobacco use causes some four hundred thousand deaths annually and cigarette use is the principal avoidable cause of morbidity and mortality in the United States of America<sup>1</sup>. Estimates of the prevalence of tobacco use in developed countries vary between 9% and 42%<sup>2-5</sup>. According to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition (DSM-IV<sup>6</sup>), about 50 and 80% of smokers in USA are dependent on nicotine. Approximately 80 % of smokers want to quit smoking but less than 5% succeed without external assistance<sup>6</sup>.

Nicotine dependence has been related to a deficiency of dopamine, serotonin and norepinephrine in the smoker's brain<sup>7</sup>. Nicotine increases neuronal activity related to euphoric effect and its lack provokes depression and anxiety when withdrawal symptoms appear<sup>8</sup>.

Nicotine-replacement therapy has been widely used but is still unsatisfactory<sup>9,10</sup>. Anti-depressive drugs such as bupropion<sup>7,10</sup> and nortriptyline<sup>7,11</sup> have shown themselves effective in smoking cessation. In a clinical trial of patients with a history of major depression, sertraline was equivalent or worse than placebo<sup>12</sup>. Buspirone<sup>13</sup> a non-benzodiazepinic anxiolytic drug, acting on serotonergic neurotransmission showed inconsistent results<sup>14,15</sup> on the abstinence rates and the nicotine withdrawal symptoms. It is suggested, however, that patients with high levels of anxiety may be benefited<sup>15</sup>.

The association of an antidepressant drug with an anxiolytic has not yet been tested<sup>7,14</sup>. Considering that sertraline, a powerful serotonin reuptake inhibitor<sup>16-18</sup>, has pharmacokinetic advantages, such as a twenty-six hour half-

life; the stabilisation of the plasmatic level in seven days; the absence of clinically significant inhibition of the hepatic enzymes (P450, 2D6) and little adverse event, and bearing in mind the possible benefits to be obtained from buspirone, a double-blind, placebo controlled randomized clinical trial was performed using these two drugs to evaluate the efficacy of the association of sertraline and buspirone (S/B) to help patients who desired to quit smoking. It was conducted in the out-patient's department of a public health set specialised in chemical substance dependency.

## **METHODS**

### **Patients, Selection and Randomization**

Of three hundred and ten smokers who attended an outpatient's facility at a public health set specialised in chemical dependency, one hundred and two patients fulfilled the selection criteria and were admitted to the study group. Seventy-seven were allocated to the placebo group and twenty-five to the active treatment group in accordance with a computer generated randomization, in blocks of four in a 3:1 proportion. The trial commenced in July 2001.

The follow-up of the last patient included in the study was ended in July of 2002. To be included in the study patients were required to be between 18 and 65 year old; to have smoked at least fifteen cigarettes per day during the last three years; and to have nicotine dependence as measured by the Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND)<sup>19</sup>, and also by the criteria of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, (DSM-IV)<sup>6</sup>, and be motivated to quit smoking in the thirty days after the initial evaluation (the

Prochaska's<sup>9</sup> action stage, stages of change in smoking cessation). For females of fertile age, a negative test for pregnancy (beta HCG) was also required. Exclusion criteria were the use of other psychoactive substances; major depression or dysthymic disorders in the last two years; bipolar disorder, allergies to the study drugs; CAGE<sup>20</sup> positive; the presence of other psychiatric illnesses which raised doubts in the interviewer's mind as to the capacity of the patient to follow the medical prescriptions; serious organic illness and a minimum weight of 45 Kg<sup>10</sup>.

The study was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Brazil and all the patients signed a document of informed consent.

The patients were evaluated by a psychiatrist during the initial interview using the CAGE Questionnaire<sup>20</sup>, the Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND)<sup>19</sup>, and DSM-IV<sup>6</sup> diagnostic criteria for nicotine withdrawal symptoms, nicotine dependence; episodic major depression; systemic disorder; hypomaniac or maniacal episodes; and generalised anxiety disorder. The patients were assisted throughout by the same psychiatrist and three psychotherapists, who ran weekly session group therapy (cognitive-behavioral therapy) for comporment modification totalling twenty-four sessions over the six-month period of the trial.

## **Treatment**

The medication treatment continued for ninety days. Patients randomized to active treatment were given one 25mg capsule of sertraline on days one and two of the treatment, after the first meal of the day, generally

breakfast, followed by one 50mg capsule from day 3 to 90. They were also given 5mg capsules of buspirone<sup>13</sup> three times a day before meals, on day one to seven, and 10mg capsules on day eight to ninety. The control group received placebo capsules identical to the sertraline and buspirone, which were also administered in the same way as the treatment group.

All the participants took part in weekly ninety-minute cognitive-behavioral<sup>21</sup> group therapy sessions. Topics covered were motivation, identification of the trigger points for smoking, study of the means of resistance, weight control, and help to continue the adequate use of the medicine. As the patients stopped smoking they were instructed in ways to avoid relapse. If someone failed to turn up at the session, he was contacted by telephone and encouraged to come. In the second week following the start of the medication treatment an attempt to quit smoking was made. Follow-up visits were made in the first week after the attempt, generally on the third day, and also on the fourth, eighth, twelfth, sixteenth twenty-fourth and twenty-sixth week after randomization.

## **Outcomes**

The efficacy of the treatment was measured by the rate of continuous abstinence six months after smoking cessation as informed by the patient. Continuous abstinence was considered to be achieved when no cigarettes were smoked after the quitting date. Secondary end points were the rate of compliance to the use of the medication which was defined as the utilisation of at least 80% of the capsules<sup>22</sup> of sertraline and buspirone (S/B) or the respective placebos, and the incidence of adverse events.

At each visit the patient was asked if he had smoked since the last consultation, and if so, how many cigarettes he had smoked. Also checked were craving, abstinence from nicotine symptoms, adverse events which may have occurred, the use of other drugs, and other clinical events which had taken place. The patients' compliance to the treatment procedure was evaluated during each visit by checking on the number of capsules taken and the drugs to be taken until the next visit was given to the patient.

### **Statistical Analysis**

The calculation of the sample size took into account the rate of abstinence expected in the placebo group (10%) and the active treatment group (45%). For an alpha of 0.05, power of 80-% and a proportion of 3:1, groups of 75 individuals in the control group and 25 in the intervention group were estimated.

The data was analysed using the software EPI-INFO, version 6.4 and SPSS for Windows, version 10. The chi-square and Student's T tests were used in the analysis of the basal differences of demographic variables and the history of smoking. The results were analysed taking into account the intention-to-treat the rate of abstinence in the groups were compared by the chi-square test, as well as the compliance to the drug and the behaviour therapies and the abstinence symptoms. The relative risk of relapse and the confidence interval (CI) was calculated at 95% for the active treatment group as compared to the placebo group. Potential confusion factors were evaluated by logistic regression that included as well as the two groups themselves (active and placebo), the number of cognitive-behavioral therapy sessions, and the number of other smokers in household.

**RESULTS:****Baseline Characteristics and rates of Abstinence and compliance to the treatment program**

Of the 102 randomised patients, four were lost of follow-up: one patient suffered adverse events and three moved to other cities- 2 from the placebo group and 1 from the active treatment group. The remaining 98 patients were accompanied for six months and the baseline characteristics are given in Table 1 where it can be seen that there are no significant differences between them. Attendance at the cognitive-behavioral therapy sessions by the two groups was similar, as 22% of the active treatment group and 25% of the placebo group showed up for at least 12 sessions (50% of sessions;  $P = 0.73$ ).

The rate of continuous abstinence at the twenty-sixth week of observation (6 months after ceasing to smoke) was greater in the active treatment group – 43.5% (10/23 smokers) than in the control group – 17.3% (13/75 smokers),  $P= 0.01$ . As an absolute benefit gain of 26.2% was obtained, it follows that it is necessary to treat four patients with sertraline and buspirone (associated with behavioural therapy) for three months to ensure that one patient will remain in continuous abstinence for six months. The crude relative risk of relapse for the group treated with sertraline and buspirone as against the placebo group was 0.68 (IC 0.47-0.99) and was lower still under multivariable analysis, where the number of therapy sessions and the number of other smokers in the home, could be taken into account (Table 2). Between the treatment and the number of cognitive-behavioural therapy session there was no interaction. The rates of compliance to the treatment with medication were 69.6% (16/32 individuals) for the sertraline and 60% (14/23 individuals) for

bupirone in the active treatment group and 49.3% (32/75 individuals,  $P=0.089$ ) and 42.7% (32/75 smokers,  $P=0.126$ ) respectively in the placebo group.

### **Craving and nicotine abstinence symptoms**

Nicotine abstinence symptoms were common in both placebo and active treatment groups (98.7% versus 95.5 %,  $P=0.371$ ). On the third day following the index day 90.8% of the patients complained from craving, and anxiety (62.8%) restlessness (56.3%) and appetite alterations (43.75%) were the most frequent symptoms of abstinence. Craving was complained by 94.4% of the placebo patients and 84.2% in the sertraline/bupirone group ( $P=0.37$ ), but there was a gradual decline with time in both groups (Figure 1). In general, the symptoms increased at the thirty day mark (Figures 2 and 3) except for the anxiety and restlessness. If instances of anger be excluded (more frequently observed in the placebo group and statistically significant at the 60 and 120 day marks) significant differences between the groups were not observed during the supervised period. The prevalence of craving at the six month mark amongst the 23 patients who kept abstinence, was 50% in the sertraline/bupirone group and 53.8% ( $P=1.0$ ) in the placebo group.

### **Adverse events**

A majority of the patients in the sample complained of some adverse event while they were using the medication (91.3% in the S/B group and 88.0% in the placebo group). The most frequent adverse event, as informed by more than 10% of the patients, will be found in Table 3. The most frequent complaints of the sertraline/bupirone group were drowsiness, digestive discomfort and

diarrhoea while the placebo group complained of drowsiness, headaches and irritability.

## **DISCUSSION**

Treatment with sertraline associated with buspirone for three months produced higher rates of patients giving up smoking than what was achieved by the use of placebo for six months in smokers without psychiatric comorbidity. The reduction of the estimated relative risk of relapse, adjusted for the number of cognitive-behavioral therapy sessions and the presence of other smokers in household, reached 78%. Although similar rates of continuous abstinence have been reported by other authors<sup>10,11</sup>, the rate observed in this study for the placebo group was greater than was foreseen, which suggest a low level of relapse risk in the sample studied. This fact, allied to the low rate of physiological dependence (as measured by the Fagerström criteria<sup>19</sup>), to the high motivation level of the patients and to the use of cognitive-behavioral group therapy, reinforces the low risk characteristic.

The efficacy of the sertraline/buspirone (S/B) association to quit smoking has not been tested before<sup>7,15</sup>. When analysed in isolation, the results were negative<sup>7,12,14,15</sup>.

In a study of alcoholics<sup>23</sup>, sertraline was found to be more effective than a placebo only for Type A Alcoholics - those with low risk or seriousness, without comorbidities and who were not psychopathic which suggests that sertraline does not significantly influence the reported impulsive conduct, which may rather be related to the 5HT system. However, this effect should not be ignored completely as an explanation for the efficacy observed in the present

study, where the patients were similar to Type A alcoholics and where the sertraline may have a synergistic effect when used with buspirone via a second serotonergic mechanism<sup>24</sup>. Furthermore, other studies have found a relationship between the plasmatic and central nervous system levels of serotonin and impulsively aggressive and anti-social behaviour suggesting the existence of other serotonergic neuro-transmission mechanisms which warrant clarification by further research<sup>25,26</sup>.

The buspirone acts selectively on the pre-synaptic 5HT<sub>1A</sub> receptors, where it behaves as if it were a serotonergic antagonist and presents a partial agonist action on the post-synaptic receptors thereby affecting anxiety, depression, sexual behaviour, temperature, arterial pressure, pain<sup>13,27</sup> and, possibly, also plays a part in serotonergic modulation of the sleeping Rapid Eye Movement (REM)<sup>28</sup>. Its influence on parameters of sleep REM<sup>29</sup> and an increase in sleepiness might modify the effect of the buspirone on patients seeking to quit smoking. Sertraline does not show affinity for the 5HT<sub>1A</sub> receptors<sup>16-18,30-32</sup>. It appears to exercise its anti-depressive action at direct influence on the cerebral serotonergic neurones which, in turn, activate the noradrenergic neurones in the *locus ceruleus*. This activation of the *locus ceruleus* provokes the down-regulation of the post-synaptic beta receptors and the pre-synaptic alfa receptors, which differentiates it from fluoxetine<sup>16-18,24,30-32</sup>. These drugs also do not present anti-cholinergic effects, which could accentuate the abstinence symptoms related to the diminution of the liberation of acetylcholine that occurs in the absence of nicotine when smoking ceases<sup>33</sup>. Furthermore, the increase in extra-celular serotonin is related to the modulation

rate of liberation of acetylcholine in the central nervous system and this may be implicated in the mimicry of nicotine which has been observed<sup>34</sup>.

The S/B had no effect on the craving. This result is consistent with what was observed in studies with bupropion<sup>35</sup> and nortriptyline<sup>11</sup>, but differs from the research results with sertraline performed by Covey LS et al.<sup>12</sup>. In the latter, the craving was considerably reduced in comparison with the placebo. The complaints of depression and anxiety do not appear to have been reduced by the use of sertraline and buspirone which suggest that some other mechanism may be involved in the abandonment of smoking as related by Schiffman S et al.<sup>35</sup> (2000) in their study on bupropion. In the same way as with nortriptyline<sup>11</sup> and sertraline<sup>12</sup>, the tendency to a lower rate of anger in the active treatment group agrees with the findings of Coccaro EF et al.<sup>36</sup> (1989), and Fishbein DH et al.<sup>37</sup> (1989), according to whom the diminution of serotonin is related with impulsive aggressive behaviour. Therefore, sertraline and buspirone might reduce the sensitivity to stimulation that causes rage and which is amenised by the use of nicotine by smokers<sup>33,38</sup>.

Coccaro EF et al.<sup>39</sup> (1990) called attention to evidence of the part played by the 5-HT<sub>1A</sub> receptors in human aggressive/impulsive behaviour stimulated with buspirone. One of the theories of the present study is that a possible operational fault in the 5-HT system may be a cause of smoking. In this we are in agreement with Coccaro EF et al.<sup>36</sup> (1989).

The findings of Jamner LD et al.<sup>38</sup> in two studies with nicotine adhesives and adhesive/placebo, conducted to determine the effect of nicotine on the reduction of anger as a function of the hostility trace in smokers and non-smokers support this hypothesis. In the first study, there were significant

reductions in the daily reports of anger by smokers with high levels of hostility. In those with low levels of hostility nicotine had no effect on the daily anger reports. In the second study significant reduction was observed in the anger scores of those classified as of high hostility as compared to those of low hostility when using nicotine patches. Another opened clinical trial conducted to determine the efficacy of sertraline in the treatment of irritability and aggression in patients with personality alterations<sup>40</sup>, detected significant changes in irritability and aggression at the end of 4 and 8 weeks. This study suggests that sertraline is an effective treatment for impulsive aggressive behaviour in patients with personality disturbance. It further maintains that different constellations of symptoms/traces of personality have different biological substrates, which can respond differently to medications with mechanisms of specific action.

The association of cognitive-behavioral group therapy sessions with maintaining abstinence was foreseen like abstinence rates of study's results between 16-22%<sup>9</sup> and was realised equally for the two groups. The absence of family members who smoked in the household was also a protective factor and may represent a genetic trace related to the serotonergic system function<sup>41</sup>, or to ambiental influence.

Adverse events frequently occurred in the two groups with around 90% of the patients reporting adverse event in the first 90 days of the study which was the period of administration of the medication. Probably some symptoms attributed by the patient to the treatment were confused with the nicotine withdrawal symptoms. Only one patient in the active treatment group withdrew because of adverse events, which indicate that the sertraline and buspirone medications were well tolerated. The complaint of drowsiness was

the most frequent and may be attributed to the buspirone because it is an adverse event not usually related to serotonin reuptake inhibitors, as are gastrointestinal disturbances (20-30%) and headaches (15-20%)<sup>13,16,17</sup>. As was expected from the small doses used<sup>42</sup>, lack of appetite was found not to be an important effect of sertraline (8.7% in the active treatment group).

The size of the sample and the fact that the intensity of the abstinence symptoms was not verified against continuous scales exclude a more precise evaluation of the possible effect of the treatment on these parameters. Another study limitation was the failure to measure biochemical doses of carbon monoxide and cotinine to confirm the patient's abstinence. However, in a randomized clinical trial with clonidine to stop smoking<sup>43</sup> agreement was found between what was informed by the patients (64%) and the level of plasmatic cotinine (61%). And other authors<sup>44</sup> accept confidence may be placed in what the patients reported during stop smoking treatment and that their inputs have a high level of validity.

## **CONCLUSION**

The sample studied is representative of smokers who seek treatment to quit smoking in the active stage of Prochaska<sup>9</sup>, stages of change in smoking cessation, and this allows the results to be generalised for the majority of smokers who seek specialised medical practitioners<sup>23</sup>. Such patients can benefit from the combination of sertraline and buspirone medication and cognitive-behavioral therapy to assist them to stop smoking but further studies are needed to confirm these results over a longer period of time, to evaluate the

effects of larger doses and to establish possible smoker's subtypes who could obtain the greatest benefit from this type of treatment.

TABLE 1 – Base-line characteristics of sample (n = 98) of smokers treated with sertraline and buspirone (n=23) and placebo (n=75).

CHARACTERISTICS	SERTRALINE/ BUSPIRONE GROUP n = 23	PLACEBO GROUP n = 75	P
Age (yr) , SD	44.0 ±9.2	40.8 ± 9.8	0.17
Female sex (%)	60.9	61.3	0.97
White race (%)	82.6	92	0.24
Education (%)			
< 8 years	56.5	52	0.75
> 8 years	13	22.7	
> 11 years	21.7	16	
College graduate	8.7	9.3	
Income (Brazilian minimum wages*)	3.7 ± 3.03	4.2 ± 3.16	0.56
Others smokers in household (%)	60.8	57.3	0.76
Years of smoking cigarettes	28.7 ±10	24.0 ±10.2	0.053
No. of cigarettes smoked daily	21.9 ± 4.55	23.2 ± 6.93	0.42
Alcohol drinking (%)	56.5%(13)	65.3%(49)	0.44
No. of previous attempts to quit (%)	60.9%(14)	66.7%(50)	0.61
Fagerström score†	5.65 ±1.56	5.77±1.87	0.78
score <7 (%)	91.3	80.0	
score >7 (%)	8.7	20.0	
Higher nicotine dependence – DSM-IV (%) ‡	100	100	0,1
History of major depression (%)	0	10.7	0.19
Generalized anxiety disorder (%)	0	8.7	0.19

\* Brazilian minimum wages (um wage is equivalent to \$ 84).

† FTND – the range for the Fagerström Test for Nicotine Dependence score is 0 to 10, with scores greater of 7 indicating higher levels of nicotine dependence (fisiologic dependence)

‡ Higher nicotine dependence by Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth edition (DSM-IV)

TABLE 2. Estimated relative risk for relapse in follow-up of 6 months of sample (n=98) of smokers treated with sertraline and buspirone (n=23) and placebo (n=75).

	<b>B</b>	<b>Exp. B</b>	<b>IC 95%</b>	<b>P</b>
Treatment Group	- 1.557	0.21	0.67 – 0.662	0.008
No smokers in household	-1.199	0.30	0.09 – 0.99	0.049
No of session in group therapy	-0.107	0.90	0.84 – 0.97	0.004
Constant	3.219	25.01		0.000

TABLE 3. Adverse events of sample (n=98) of smokers treated with sertraline and buspirone (n=23) and placebo (n=75).

	<b>Sertraline/buspirone</b>	<b>Placebo</b>
Drowsiness	51.1%	36.7%
Digestive Discomfort	32.6%	22.6%
Diarrhoea	25%	18.3%
Headache	21.7%	31.3%
Nausea	20.6%	11,3%
Dizziness	19.5%	19.6%
Sexual Dysfunction	16.3%	9.7%
Anger	14.1%0	25.7%
Insomnia	13%	14%
Lack of appetite	8.7%	4.7%

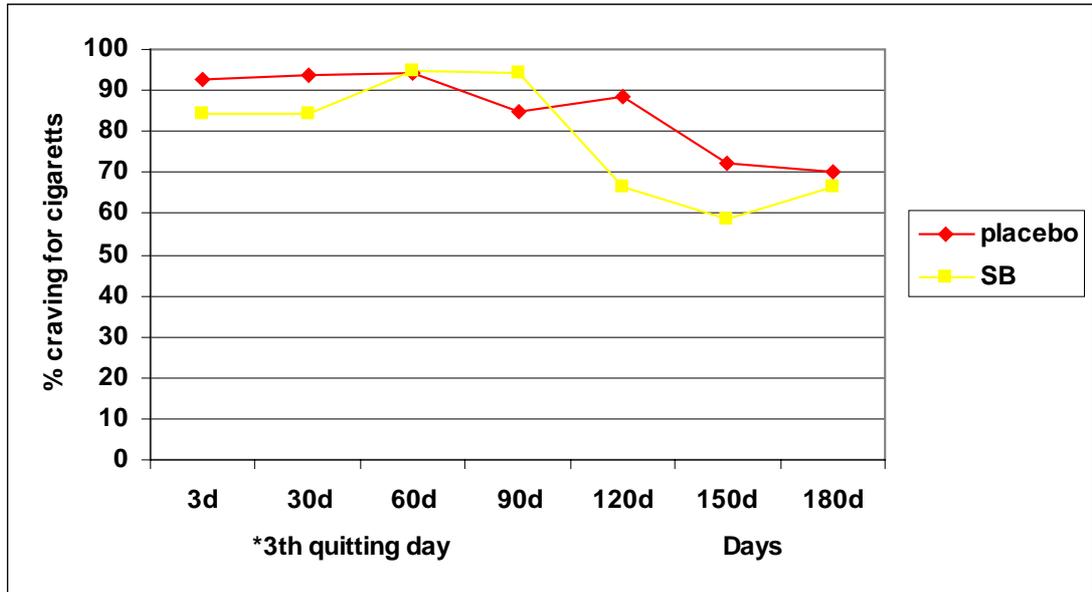


FIGURE 1: Self-report frequency of craving for cigarettes in treatment group of sertraline and buspirone (S/B; n=23) and placebo group (n=75) in follow-up of 6 months.

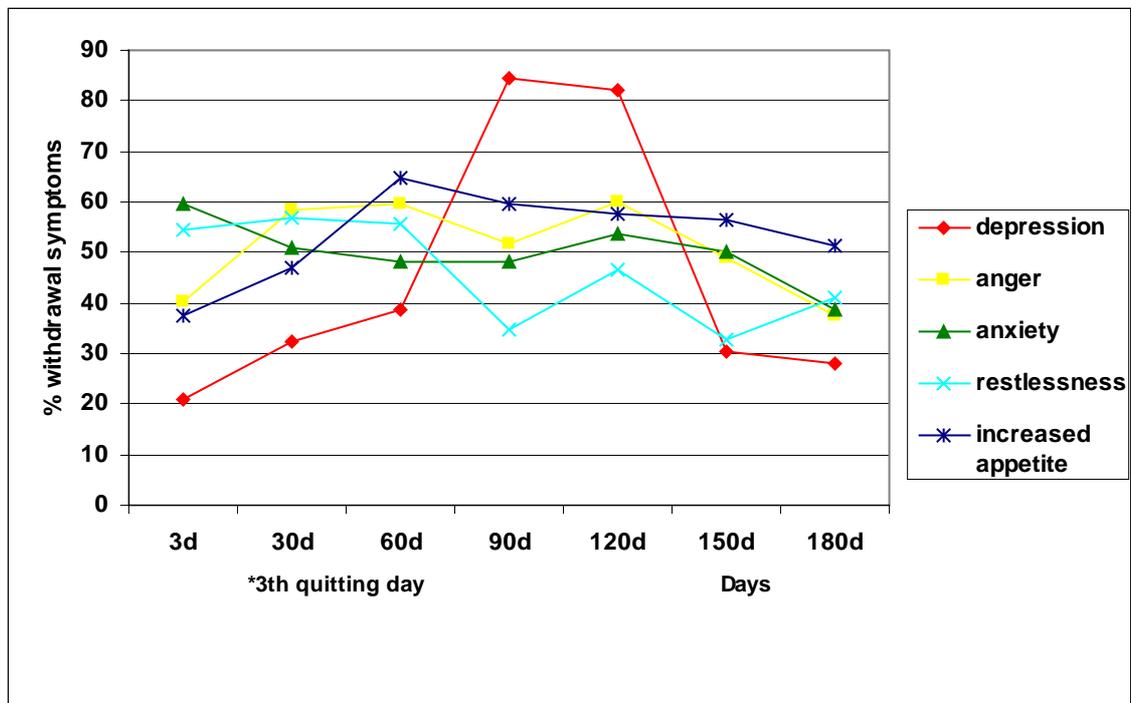


FIGURE 2: Self-report frequency of withdrawal symptoms of smokers for placebo group (n=75) in follow-up of 6 months.

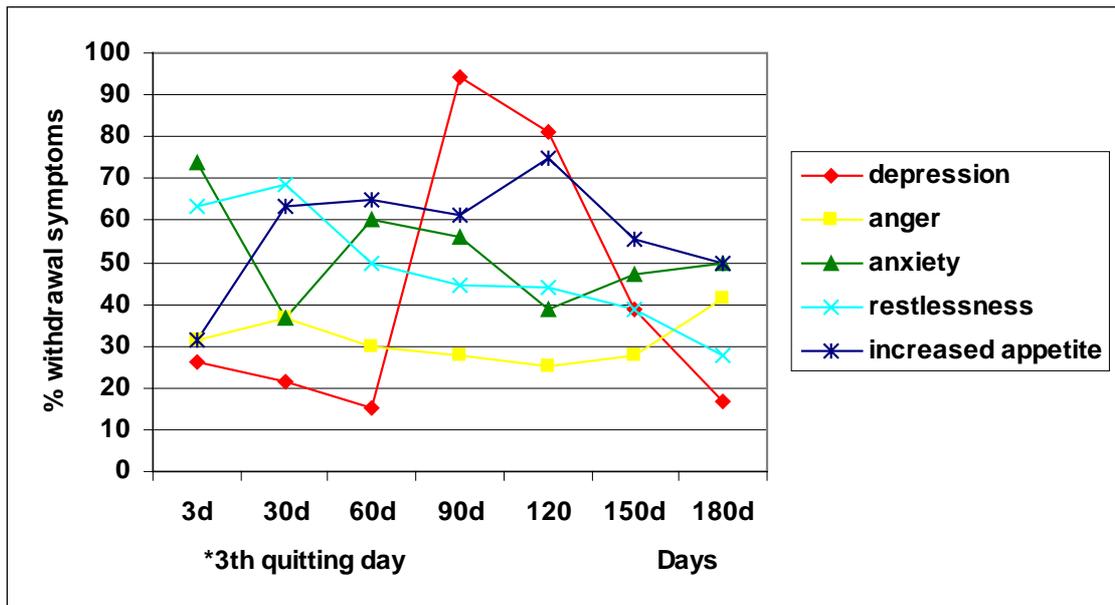


FIGURE 3: Self-report frequency of withdrawal symptoms of smokers for treatment group of sertraline and buspirone (S/B, n=23) in follow-up of 6 months.

## REFERENCES

1. McGINNIS, J; FOEGE, WH. **Actual causes of death in the United States**. JAMA 1993; 270 (18):2207-2212.
2. CARLINI, EA; GALDURÓZ, JCF; NOTO, AR; NAPPO, AS. **I Levantamento Domiciliar sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil – 2001**. Centro Brasileiro de Informações Sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID) e Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2002.
3. **Substance Abuse and Mental Health Services Administration – SAMHSA - 2002**, <http://www.samhsa.gov>.
4. REGO, RA; BERARDO, FAN; VASCONCELLOS, C; AVENTURADO, LVO; MONCAU, JEC; RAMOS, LC. **Fatores de risco para doenças crônicas não-transmissíveis: Inquérito domiciliar no município de São Paulo, SP (Brasil)**. Rev. Saúde públ. 1990, S. Paulo, 24(4): 277-85.
5. MOREIRA, L; FUCHS, FD; MORAES, RS; et al. Prevalência de tabagismo e fatores associados em área metropolitana na região Sul do Brasil. **Rev. Saúde Pública** 1995; 29 (1):46-51.
6. American Psychiatric Association. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. 4ª edição (DSM-IV). Artes Médicas, Porto Alegre, Brasil, 1995.
7. HUGHES, JR; STEAD, LF; LANCASTER, T. **Antidepressants for smoking cessation**. Cochrane Database Syst Rev 2000; (4):CD000031.
8. GAMBASSI, G; BERNABEI, R. **Antidepressants and smoking cessation**. Arch Inter Medicine 1999; 159(11)1257-1258.
9. PROCHAZKA AV. **New developments in smoking cessation**. Chest 117/4/ April, 2000 Supplement; 169S-175S.
10. JORENBY, DE; LEICHOW, SJ; NIDES, MA; et al. **A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation**. New England J Med 1999; 340:9, 685-691.
11. PROCHASKA, AV; WEAVER, MJ; KELLER, RT, et al. **A randomized trial of nortriptyline for smoking cessation**. Archives of Internal Medicine 1998;158 (18): 2035-2039
12. COVEY, LS; GLASSMAN, AH; STETNER, F, et al. **A randomized trial of sertraline as a cessation aid for smokers with a history of major depression**. Am J Psychiatry 2002 Oct; 159 (10): 1731 – 1737.

13. GELENBERG, AJ. **Buspirone: seven-year update.** J Clin Psychiatry 1994; 55(5): 222-229.
14. HUGHES, JR, STEAD, LF; LANCASTER, T. **Anxiolytics for smoking cessation.** Cochrane Database Syst Rev 2000; (4): CD002849.
15. CINCIRIPINI, PM; LAPITSKY, L; SEAVY, S, et al. **A placebo-controlled evaluation of the effects of buspirone on smoking cessation: differences between high- and low-anxiety smokers.** J Clin psychopharmacol 1995; 15: 182-191.
16. DOOGAN, DP; M.R.C.P.; CAILLARD, V.J. **Sertraline: A New Antidepressant.** J Clin Psychiatry, August 1988; 49:8 (suppl):46-51.
17. AGUGLIA, E; CASACCHIA, M; CASSANO, GB; et al. **Double-blind study of the efficacy and safety of sertraline versus fluoxetine in major depression.** International Clinical Psychopharmacology 1993 (8)197-202.
18. AMIT, Z; SMITH, BR; GILL, K. **Serotonin uptake inhibitors: effects on motivated behaviors.** J Clin Psychiatry 1991; 52:55-60.
19. ETTER, JF; DUC, TV; PERNEGER, TV. **Validity of the Fagerström Test for Nicotine Dependence and of the heaviness of smoking index among relatively light smokers.** Addiction 1999; 94(2): 269-281.
20. MASUR, J; MONTEIRO, MG. **Validation of the CAGE alcoholism screening test in Brazilian psychiatric hospital setting.** Brazilian Journal of Medical and Biological Research 1983; 16:215-218.
21. MARLATT, A. **Prevenção de recaída: racionalidade teórica e visão geral do modelo.** In: Prevenção da Recaída. Cap.1. Marlatt & Gordon. Porto Alegre, Brasil, Artes Médicas,1993.
22. NUESCH, R; SCHROEDER, K; DIETERLE, T; Martina, B; Battegay, E. **Relation between insufficient response to antihypertensive treatment and poor compliance with treatment: a prospective case-control study.** BMJ 2001; 323: 142-146.
23. PETTINATI, HM, VOLPICELLI, JR; KRANZLER, HR; et al. **Sertraline treatment for alcohol dependence: interactive effects of medication and alcoholic subtype.** Alcohol Clin Exp Res 2000 Jul; 24(7):1041-1049.
24. STAHAL, SM. **Essential psychopharmacology.** 1. ed Cambridge University Press, 1997.
25. MOFFITT, TE; BRAMMER, GL; CASPI, A; et al. **Whole blood serotonin relates to violence in an epidemiological study.** Biol Psychiatry 1998 Mar 15;43 (6):446-457.

26. COCCARO, EF; BERMAN, ME; KAVOUSSI, RJ. **Assessment of life history of aggression: development and psychometric characteristics.** Psychiatry Res. 1997 DEC5; 73(3): 147-157.
27. SCHWEIZER, E; RICKELS, K. **Strategics for treatment of generalized anxiety in the primary care setting.** J Clin Psychiatry 1997; 58(3), 27-31.
28. URSIN, R. **Physiological Review – Serotonin and sleep.** Sleep Medicine Reviews, 2002, vol.6, No.1, pp57-69.
29. WETTER, DW; CARMACK, CL; ANDERSON, CB; MOORE, CA; CINCIRIPINI, PM; HIRSHKOWITZ, M. **Tobacco withdrawal signs and symptoms among women with and without a history of depression.** Exp Clin Psychopharmacol. 2000 Feb; 8(1):88-96.
30. KOE, BK. **Preclinical Pharmacology of Sertraline: A Potent and Specific Inhibitor of serotonin Reuptake.** J Clin Psychiatry 1990; 51/12, B:13-17.
31. BYERLEY, WF; McCONNELL, EJ; McCABE, RT et al. **Chronic administration of sertraline, a selective serotonin uptake inhibitor, decreased the density of B-adrenergic receptors in rat frontoparietal cortex.** Brain Research, 421 (1987) 377-381.
32. SANDERS-BUSH, E; BREEDING, M; KNOTH, K; TSUTSUMI, M. **Sertraline-induced desensitization of the serotonin 5HT-2 receptor transmembrane signaling system.** Psychopharmacology 1989; 99:64-69.
33. MARQUES, ACPR (SP); CAMPANA, A (RS); GIGLIOTTI, AP (RJ) et al. **Consensus on the treatment of nicotine dependence.** Rev. Bras. Psiquiatr 2001; 23 (4): 200-214.
34. GARCIA-COLUNGA, J; AWAD, IN; MILEDI, R. **Blockage of muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors by fluoxetine (Prozac).** Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94:2041-2044.
35. SHIFFMAN, S; JOHNSTON, JA; KHAYRALLAH, M et al. **The effect of bupropion on nicotine craving and withdrawal.** Psychopharmacology (Berl) 2000 Jan; 148(1):33-40.
36. COCCARO, EF; SIEVER, LJ; KLAR HM et al. **Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders.** Arch Gen Psychiatry. July 1989; Vol 46:587-599.
37. FISHBEIN, DH; LOZOVSKY, D; JAFFE, JH. **Impulsivity, aggression, and neuroendocrine responses to serotonergic stimulation in substance abusers.** Biol Psychiatry 1989 Apr 15; 25(8):1049-1066.

38. JAMNER, LD; SHAPIRO, D; JARVIK, ME. **Nicotine reduces the frequency of anger reports in smokers and nonsmokers with high but not low hostility: an ambulatory study.** *Exp Clin Psychopharmacol* 1999 Nov; 7 (4):454-463.
39. COCCARO, EF; GABRIEL, S; SIEVER, LJ. **Buspirone challenge: preliminary evidence for a role for central 5-HT<sub>1A</sub> receptor function in impulsive aggressive behavior in humans.** *Psychopharmacol Bull.* 1990; 26(3):393-405.
40. KAVOUSSI, RJ; LIU, J; COCCARO, EF. **An open trial of sertraline in personality disordered patients with impulsive aggression.** *J Clin Psychiatry* 1994. Apr; 55 (4):137-141.
41. COCCARO, EF; SILVERMAN, JM; KLAR HK; HORVATH, TB; SIEVER LJ. **Familial correlates of reduced central serotonergic system function in patients with personality disorders.** *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:318-324.
42. LEVIN, ED; BRIGGS, SJ; CHRISTOPHER, NC; ROSE, JE. **Sertraline attenuates hyperphagia in rats following nicotine withdrawal.** Department of Psychiatry, Duke University, Durham, NC 27710; *Pharmacol Biochem Behav* 1993 Jan; 44(1):51-61.
43. GLASSMAN, AH; STETNER, F; WALSH, BT, et al. **Heavy smokers, smoking cessation, and clonidine: results of a double-blind randomized trial.** *JAMA* 1988; 259:2863-2866.
44. MANFREDI, C; CRITTENDEN, KS; WARNECKE, R; ENGLER, J; CHO, YI; SHALIGRAM, C. **Evaluation of a motivational smoking cessation intervention for women in public health clinics.** *Preventive Medicine* 1999; 28(1): 51-60.

**SERTRALINA E BUSPIRONA NA CESSAÇÃO DO TABAGISMO:  
ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO EM FUMANTES SEM DEPRESSÃO**

**Jorge Luiz Carrão MD**

**Departamento de Medicina Interna da Faculdade de Medicina,  
Universidade de Passo Fundo.  
Passo Fundo, RS, Brasil.**

**Leila Beltrami Moreira. MD. PhD.**

**Doutora em Medicina do Departamento de Farmacologia, Ciências  
Básicas da Saúde e Programa de Pós-Graduação em Medicina: Clínica  
Médica – Faculdade de Medicina,  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul.  
Porto Alegre, RS, Brasil.**

Endereço para correspondência

***Jorge Luiz Carrão, MD.***

***Departamento de Medicina Interna***

***Faculdade de Medicina de Passo Fundo***

***Marcelino Ramos 111/401***

***99.010-160, Passo Fundo, RS, Brasil.***

***Phone/FAX: (54) - 3116222***

***E-mail: [clinicacarrao@annex.com.br](mailto:clinicacarrao@annex.com.br)***

## 6 ARTIGO EM PORTUGUÊS

### SERTRALINA E BUSPIRONA NA CESSAÇÃO DO TABAGISMO: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO EM FUMANTES SEM DEPRESSÃO

#### RESUMO

**Fundamentos e Métodos.** O tabagismo tem sido relacionado a déficit de dopamina, serotonina e noradrenalina. A falta de nicotina desencadeia sintomas de abstinência, entre eles ansiedade e depressão. Antidepressivos se mostram eficazes na cessação do tabagismo. Realizou-se um ensaio clínico randomizado duplo-cego para avaliar a eficácia de sertralina/buspirona na abstinência de tabaco em 6 meses, em amostra de 98 fumantes sem outras patologias psiquiátricas maiores. Um grupo (n=23) recebeu sertralina 25 mg/dia nos dois primeiros dias, seguidos de 50 mg/dia nos dias 3 a 90 e buspirona 5 mg três vezes ao dia, sete dias, seguidos de 10 mg três vezes ao dia nos dias 8 a 90 e o outro (n=75), placebo.

**Resultados.** Todos os pacientes apresentavam dependência fisiológica de nicotina no DSM-IV e escore no Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina (FTND) de 5,6 no grupo sertralina/buspirona e de 5,7 no placebo. A taxa de abstinência foi de 43,5% e 17,3% respectivamente ( $P = 0,01$ ). Controlando para o número de sessões de terapia cognitivo-comportamental e outros fumantes no domicílio, a razão de chances de recaída para o grupo sertralina/buspirona foi 0,68 (IC 0,47-0,99;  $P = 0,008$ ). Sintomas de abstinência

ocorreram em 98,7% no grupo sertralina/buspirona e 95,5% no placebo ( $P = 0,37$ ) e fissura em 84,2% e 92,4% ( $P = 0,37$ ) dos pacientes, respectivamente. Os efeitos adversos mais freqüentes foram sonolência, desconforto digestivo e diarreia no grupo sertralina/buspirona e sonolência, cefaléia e irritabilidade no placebo.

**Conclusões.** A combinação de sertralina e buspirona com a terapia de grupo para cessação do tabaco foi mais eficaz que placebo em 6 meses de acompanhamento.

**UNITERMOS:** Abandono do hábito de fumar. Cessação do tabagismo. Sertralina. Buspirona. Dependência de nicotina. Ensaio clínico. Antidepressivo. Ansiolítico.

## INTRODUÇÃO

Cerca de quatrocentas mil mortes são determinadas pelo tabagismo anualmente e o consumo de cigarros é a principal causa evitável de mortalidade e morbidade nos Estados Unidos<sup>1</sup>. Estimativas de prevalência de tabagismo nos países desenvolvidos e em desenvolvimento variam de 9% a 42%<sup>2-5</sup>. Segundo os critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV)<sup>6</sup>, entre 50 e 80 % dos fumantes norte americanos são dependentes de nicotina. Aproximadamente 80% dos fumantes desejam parar de fumar, porém, o sucesso alcançado sem auxílio externo é menor do que 5%<sup>6</sup>.

O tabagismo tem sido relacionado a déficit de dopamina, serotonina e noradrenalina no cérebro do fumante<sup>7</sup>. A nicotina produz aumento da

atividade neuronal, associado ao efeito euforizante, e a sua falta provoca depressão e ansiedade por ocasião da síndrome de abstinência<sup>8</sup>. O tratamento de reposição de nicotina tem sido amplamente utilizado mas é, ainda, insatisfatório<sup>9,10</sup>. Antidepressivos como bupropiona<sup>7,10</sup> e nortriptilina<sup>7,11</sup> se mostraram eficazes na cessação do tabagismo. Em ensaio clínico de pacientes com história de depressão maior, a sertralina foi equivalente ou pior que placebo<sup>12</sup>. A buspirona<sup>13</sup>, ansiolítico não-benzodiazepínico com efeitos na neurotransmissão serotoninérgica, tem mostrado resultados inconsistentes<sup>14,15</sup> sobre a taxa de abstinência e sintomas de retirada do tabaco, sugerindo, porém, que pacientes com alto nível de ansiedade poderiam se beneficiar<sup>15</sup>.

A associação de antidepressivo com ansiolítico não foi avaliada ainda<sup>7,14</sup>. Considerando-se o possível benefício sugerido para buspirona e que sertralina, potente e seletivo inibidor da recaptação da serotonina<sup>16-18</sup>, apresenta vantagens do ponto de vista farmacocinético, tais como meia-vida de 26 horas, estabilização dos níveis plasmáticos em sete dias, ausência de inibição clinicamente significativa das enzimas hepáticas (P450 2D6) e poucos efeitos adversos, realizou-se um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo com o objetivo de avaliar a eficácia da associação de sertralina e buspirona na cessação do tabagismo em fumantes que desejavam parar de fumar, num ambulatório de saúde pública especializado em dependência química.

## MÉTODOS

### Pacientes, Seleção e Randomização

Cento e dois pacientes, entre 310 fumantes que buscaram tratamento para parar de fumar, num ambulatório de saúde pública especializado em dependência química preencheram os critérios de seleção e foram incluídos no estudo. Setenta e sete indivíduos foram alocados para o grupo placebo e 25, para o grupo de tratamento ativo, de acordo com randomização gerada por computador, em blocos de quatro, na proporção de 3:1, a partir de julho de 2001. O seguimento do último paciente incluído foi completado em julho de 2002. Os critérios de inclusão no estudo foram idade entre 18 e 65 anos, consumo de pelo menos 15 cigarros por dia nos últimos três anos, dependência a nicotina segundo o Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina (FTND)<sup>19</sup>, dependência à nicotina pelos critérios do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM-IV)<sup>6</sup>, motivação para parar de fumar nos próximos trinta dias a partir da avaliação inicial (fase de ação nos estágios de mudança de Prochaska<sup>9</sup>), e, para mulheres em idade fértil, teste de gravidez negativo (beta HCG). Os critérios de exclusão foram uso de outras substâncias psicoativas (medicamentos e drogas de abuso), depressão maior ou transtorno distímico nos últimos dois anos, transtorno afetivo bipolar atual ou passado, alergia aos fármacos do estudo, CAGE<sup>20</sup> positivo, outra doença psiquiátrica atual em que houvesse dúvida do entrevistador sobre a capacidade do paciente de seguir a prescrição médica, doença orgânica grave e peso mínimo de 45Kg<sup>10</sup>.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento informado.

Os pacientes foram avaliados por um médico psiquiatra na entrevista inicial, através do questionário CAGE<sup>20</sup>, Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina (FTND)<sup>19</sup>, critérios diagnósticos do DSM-IV<sup>6</sup> para síndrome de abstinência de nicotina, dependência de nicotina, episódio depressivo maior, transtorno distímico, episódio hipomaníaco ou maníaco e transtorno de ansiedade generalizada. Os pacientes foram acompanhados pelo mesmo médico psiquiatra e três psicoterapeutas, que realizaram sessões semanais de terapia de grupo, objetivando a modificação de comportamento, num total de 24 sessões (seis meses).

### **Intervenção**

A duração do tratamento medicamentoso foi de noventa dias. Os pacientes randomizados para o grupo de intervenção receberam uma cápsula de sertralina 25 mg nos dias 1 e 2 do tratamento, após a primeira refeição, geralmente no café da manhã, e 50 mg do dia 3 ao 90. Também receberam cápsulas de buspirona<sup>13</sup>, 5mg, três vezes ao dia, antes das refeições, nos dias 1 a 7, e de 10 mg do dia 8 ao 90. Os pacientes do grupo de controle receberam cápsulas de placebo idênticas a sertralina e buspirona, seguindo o mesmo esquema de administração.

Todos os participantes realizaram grupoterapia cognitivo-comportamental<sup>21</sup> para cessação do tabagismo semanalmente (noventa minutos). Os tópicos envolviam a motivação, identificação dos pontos gatilho

para fumar, mecanismos de enfrentamento, manejo do peso, reforço para o uso adequado da medicação e, à medida que havia cessação do tabaco, era trabalhada a prevenção da recaída. Se o participante não comparecesse às sessões, recebia um telefonema estimulando-o a retornar.

Na segunda semana após o início do tratamento medicamentoso era feita a tentativa de parar de fumar. As visitas de acompanhamento ocorreram na primeira semana após a tentativa, geralmente no terceiro dia, e na 4<sup>a</sup>, 8<sup>a</sup>, 12<sup>a</sup>, 16<sup>a</sup>, 24<sup>a</sup> e 26<sup>a</sup> semanas a contar da randomização.

### **Desfechos**

A eficácia do tratamento foi aferida pela taxa de abstinência contínua seis meses após a interrupção do fumo, de acordo com o relato do paciente. Considerou-se abstinência contínua quando nenhum cigarro fora fumado a partir da data índice (data estabelecida para cessar o fumo). Desfechos secundários foram a taxa de adesão ao tratamento, definida como utilização de pelo menos 80% das cápsulas<sup>22</sup> de sertralina e de buspirona ou dos respectivos placebos, e incidência de efeitos adversos.

Em cada visita era indagado se o paciente fumara desde a última consulta e, no caso de resposta positiva, qual fora o número de cigarros fumados. Foram aferidos, também, fissura, sintomas de abstinência de nicotina, ocorrência de efeitos adversos, uso de outros medicamentos e intercorrências clínicas. A adesão ao tratamento foi avaliada em cada visita pela conferência do número de cápsulas usadas, sendo, então, dispensada a medicação do estudo necessária até a próxima visita.

## **Análise Estatística**

O cálculo do tamanho da amostra levou em conta a taxa de abstinência esperada para o grupo placebo, de 10% e de 45% para o grupo de tratamento ativo. Para alfa de 0,05, poder de 80% e proporção de 3:1, estimou-se amostra de 75 indivíduos no grupo de controle e de 25 no grupo de intervenção.

Os dados foram analisados através dos programas EPI-INFO versão 6.04 b e SPSS versão 10. O teste Qui-quadrado e o teste t de Student foram aplicados na análise das diferenças basais das variáveis demográficas e da história do fumo. O desfecho foi analisado segundo a intenção de tratamento e as taxas de abstinência nos grupos foram comparadas através do teste do qui-quadrado, bem como as taxas de adesão ao tratamento medicamentoso e à terapia comportamental e de sintomas de abstinência. Calculou-se o risco relativo de recaída e intervalo de confiança (IC) de 95% para o grupo de tratamento ativo em relação ao placebo e avaliaram-se potenciais fatores de confusão através de regressão logística, que incluiu, além dos grupos de tratamento ativo ou placebo, número de sessões de terapia comportamental e presença de outros fumantes na casa. Testou-se a interação entre os grupos de tratamento e o número de sessões de terapia comportamental realizadas.

## **RESULTADOS**

### **Características basais e taxas de abstinência e de adesão**

Dos 102 pacientes randomizados, três foram perdidos por mudança de cidade (dois do grupo placebo e um do grupo de tratamento) e um paciente, por efeitos adversos. As características basais dos 98 pacientes seguidos por seis meses encontram-se na Tabela 1, não havendo diferenças significativas. A adesão à terapia comportamental foi semelhante nos dois grupos, sendo que 22% dos pacientes do grupo de tratamento ativo e 25% dos pacientes do grupo placebo compareceram, pelo menos, a 12 sessões (50% das sessões;  $P = 0,73$ ).

A taxa de abstinência contínua na 26<sup>a</sup> semana de acompanhamento (seis meses após cessado o tabagismo) foi maior no grupo de tratamento ativo – 43,5% (10/ 23 fumantes) do que no grupo de controle – 17,3% (13/ 75 fumantes),  $P=0,01$ . Considerando-se o benefício absoluto de 26,2%, é necessário tratar quatro pacientes com sertralina e bupirona durante três meses, associado a terapia comportamental, para que um paciente a mais permaneça em abstinência contínua por seis meses. O risco relativo bruto de recaída para o grupo tratado com sertralina e bupirona em relação ao placebo foi de 0,68 (IC 0,47-0,99) e diminuiu ainda mais na análise multivariada, controlando-se para o número de sessões terapêuticas realizadas e presença de outros fumantes na casa do paciente (Tabela 2). Não houve interação entre o tratamento e o número de sessões terapêuticas.

As taxas de adesão ao tratamento medicamentoso foram de 69,6% (16/ 23 indivíduos) para sertralina e de 60,9% (14/ 23 indivíduos) para bupirona no grupo de tratamento ativo e de 49,3% (37/ 75 indivíduos,  $p = 0,089$ ) e 42,7% (32/ 75 fumantes,  $P = 0,126$ ), respectivamente, no grupo placebo.

### **Fissura e sintomas de abstinência de nicotina**

Sintomas de abstinência de nicotina foram comuns no grupo placebo e sertralina/buspirona (98,7% vs 95,5%  $P=0,371$ ). No terceiro dia após a data índice, 90,8% dos pacientes referiram fissura, sendo ansiedade (62,8%), inquietação (56,3%) e alteração de apetite (43,7%) os sintomas de maior frequência. A taxa de pacientes que referiram fissura foi de 92,4% no grupo placebo e de 84,2% no grupo sertralina/buspirona ( $P=0,37$ ), com declínio gradual ao longo do tempo em ambos os grupos (Figura 1). De modo geral, houve aumento dos sintomas aos trinta dias (Figuras 2 e 3) exceto de ansiedade e inquietação. Excluindo-se a queixa de raiva, mais frequente no grupo placebo, com diferença estatisticamente significativa aos 60 e 120 dias ( $P<0,05$ ), não houve diferenças significativas entre os grupos ao longo das visitas de acompanhamento.

A prevalência de fissura aos seis meses entre os 23 pacientes que permaneceram abstinentes foi de 50% no grupo sertralina/buspirona e de 53,8% (Figura 1;  $P=1,0$ ) no grupo placebo.

### **Efeitos adversos**

A maior parte dos pacientes da amostra referiu algum efeito adverso durante o uso do tratamento medicamentoso (91,3% no grupo S/B e 88,0% no grupo placebo;  $P=1,0$ ) durante os noventa dias. Os efeitos adversos mais comuns, referidos por mais de 10% dos pacientes, encontram-se na Tabela 3.

As queixas mais freqüentes no grupo sertralina/buspirona foram sonolência, desconforto digestivo e diarreia, ao passo que os pacientes do grupo placebo referiram sonolência, cefaléia e irritabilidade.

## **DISCUSSÃO**

O tratamento com sertralina associada à buspirona por três meses resultou em taxas mais altas de cessação do tabaco do que o uso de placebo, em fumantes sem comorbidade psiquiátrica ao longo de seis meses. A redução no risco relativo estimado de recaída, ajustado para o número de sessões de terapia de grupo e presença de outros fumantes na casa do paciente, chegou a 78%. Embora taxas similares de abstinência contínua tenham sido relatadas por outros autores<sup>10,11</sup>, a taxa observada no grupo placebo foi maior que a esperada, sugerindo baixo risco para recaída na amostra estudada. Esse fato somado à baixa taxa de dependência fisiológica, segundo os critérios de FTND<sup>19</sup>, ao alto nível de motivação dos pacientes e à realização de grupoterapia comportamental, reforça a característica de baixo risco.

A eficácia da associação sertralina/buspirona (S/B) na retirada do tabaco não foi testada anteriormente<sup>7,15</sup>. Quando avaliadas isoladamente, os resultados foram negativos<sup>7,12,14,15</sup>. Em um estudo em alcoolistas<sup>23</sup>, sertralina mostrou-se mais eficaz que placebo apenas em pacientes alcoolistas do tipo A - baixo risco ou gravidade, sem comorbidades e sem sociopatia, sugerindo que a sertralina não influencia significativamente na conduta impulsiva relacionada, possivelmente, com o sistema 5-HT. Porém, não descarta essa ação para explicar a eficácia observada no presente estudo, cujos pacientes assemelham-se mais aos alcoolistas do tipo A e que poderia estar potencializada pela associação com buspirona, através de um segundo

mecanismo serotoninérgico<sup>24</sup>. Adicionalmente, estudos têm relacionado os níveis de serotonina plasmática e no sistema nervoso central com comportamento agressivo impulsivo e anti-social, sugerindo a existência de outros mecanismos na neurotransmissão serotoninérgica que merecem elucidação através de mais pesquisas<sup>25,26</sup>

A ação da bupirona é seletiva sobre os receptores 5HT<sub>1A</sub> pré-sinápticos, onde age como se fosse um antagonista serotoninérgico, e pós-sinápticos, com ação agonista parcial, afetando a ansiedade, depressão, comportamento sexual, ingestão alimentar, agressividade, temperatura, pressão arterial, dor<sup>13,27</sup> e possível papel na modulação serotoninérgica do sono REM<sup>28</sup>. A influência sobre parâmetros do sono REM<sup>29</sup> e aumento de sono poderia mediar o efeito da bupirona na cessação do tabagismo. A sertralina não apresenta afinidade pelos receptores 5HT<sub>1A</sub><sup>16-18,30-32</sup>. Parece exercer sua ação antidepressiva através da influência direta sobre os neurônios serotoninérgicos cerebrais que, por sua vez, afetam os neurônios noradrenérgicos no *locus ceruleus*. Essa ativação do *locus ceruleus* provoca dessensibilização (*down-regulation*) dos  $\beta$  receptores pós-sinápticos e  $\alpha$  receptores pré-sinápticos, o que a diferencia da fluoxetina<sup>16-18,24,30-32</sup>. Estes fármacos também não apresentam efeitos anticolinérgicos, que poderiam acentuar os sintomas de abstinência relacionados à diminuição da liberação de acetilcolina, que ocorre na ausência da nicotina por ocasião da cessação do tabaco<sup>33</sup>. Adicionalmente, o aumento da serotonina extracelular está relacionado à modulação da liberação de acetilcolina no sistema nervoso central, o que poderia estar implicado no efeito observado de mimetizar a nicotina<sup>34</sup>.

Não houve efeito de S/B sobre a fissura. Esse resultado é consistente com os observados nos estudos com bupropiona<sup>35</sup> e nortriptilina<sup>11</sup>, mas diverge dos resultados da pesquisa com sertralina por Covey LS et al.<sup>12</sup>. Nesta, a fissura teve redução significativa se comparada com placebo. As queixas de depressão e ansiedade não parecem ter sido diminuídas pelo uso de sertralina e bupirona, sugerindo que outros mecanismos possam estar implicados na cessação do tabaco, como relatado por Schiffman S et al.<sup>35</sup> (2000) no estudo sobre a bupropiona. Assim como com nortriptilina<sup>11</sup> e sertralina<sup>12</sup>, a tendência a menor frequência de raiva no grupo de tratamento ativo no presente estudo está em consonância com os achados de Coccaro EF et al.<sup>36</sup> (1989), e Fishbein DH et al.<sup>37</sup> (1989), segundo os quais a diminuição de serotonina estaria relacionada com comportamento agressivo impulsivo. Assim, sertralina e bupirona poderiam diminuir a reatividade a estímulos, que causam raiva, amenizada pelo uso de nicotina pelos fumantes<sup>33,38</sup>.

Coccaro EF et al.<sup>39</sup> (1990) apontaram evidências para o papel da função do receptor 5-HT<sub>1A</sub> no comportamento agressivo/impulsivo em humanos através da estimulação por bupirona. Uma das hipóteses do presente trabalho é uma possível disfunção no sistema 5-HT para o tabagismo, de acordo com Coccaro EF et al.<sup>36</sup> (1989). Fortalecem essa hipótese os achados de Jamner LD et al.<sup>38</sup> em dois estudos com adesivo de nicotina e adesivo/placebo, conduzidos para determinar os efeitos da nicotina na atenuação da raiva, como uma função do traço hostilidade em fumantes e não-fumantes (Cook-Medley Hostility Scale). No primeiro estudo, houve redução significativa nos relatos diários de raiva pelos fumantes com alta-hostilidade. Naqueles participantes com baixa-hostilidade, a nicotina não teve efeito nos relatos de raiva durante o

dia. No segundo estudo, reduziram-se, significativamente, os escores de raiva em fumantes classificados com alta-hostilidade, comparados com não-fumantes expostos ao adesivo de nicotina. Outro ensaio clínico aberto sobre a eficácia da sertralina no tratamento da irritabilidade e da agressão em pacientes com transtorno de personalidade<sup>40</sup>, detectou mudanças significativas na irritabilidade e agressão declarada no final de quatro e oito semanas. Esse estudo sugere que a sertralina seja um tratamento eficaz para o comportamento agressivo impulsivo em pacientes com transtorno de personalidade. Kavoussi RJ et al.<sup>40</sup> sustenta, ainda, a hipótese de que diferentes constelações de sintomas/traços de personalidade tenham diferentes substratos biológicos, que podem responder diferentemente a agentes farmacológicos com mecanismos de ação específicos.

A associação de sessões de grupoterapia com a manutenção da abstinência era esperada como mostraram os resultados das taxas de abstinência de alguns estudos entre 16 - 22%<sup>9</sup> e foi igualmente realizada pelos dois grupos. A ausência de familiares fumantes no domicílio também mostrou-se fator protetor e pode representar um traço genético relacionado à função do sistema serotoninérgico<sup>41</sup> ou a influência ambiental.

A ocorrência de efeitos adversos foi freqüente nos dois grupos com cerca de 90% dos pacientes tendo referido efeito adverso nos primeiros noventa dias do estudo, período de administração dos medicamentos. Provavelmente, alguns sintomas atribuídos pelo paciente ao tratamento confundem-se com sintomas de retirada da nicotina. Apenas um paciente do grupo de tratamento ativo abandonou o estudo em virtude de efeitos adversos, indicando boa tolerabilidade a sertralina e bupirona. A queixa de sonolência foi

a que ocorreu com maior freqüência e pode ser atribuída a buspirona, pois não é um efeito adverso comumente relacionado aos inibidores da recaptação da serotonina, como são os distúrbios gastrointestinais (20-30%) e cefaléia (15-20%)<sup>13,16,17</sup>. Conforme o esperado com a baixa dose utilizada<sup>42</sup>, não se observou inapetência como um efeito importante da sertralina (8,7% no grupo ativo).

O tamanho da amostra e a não-aferição da intensidade dos sintomas de abstinência através de escalas contínuas impede a avaliação mais precisa de um possível efeito do tratamento sobre os mesmos. Outra limitação do estudo é a ausência de dosagens bioquímicas do monóxido de carbono e da cotinina para confirmar a abstinência informada pelo paciente. Contudo, no ensaio clínico randomizado com clonidina para cessação do tabagismo<sup>43</sup> houve concordância do auto-relato (64%) com o nível de cotinina sérica (61%) e outros autores<sup>44</sup>, consideram que os auto-relatos sobre o comportamento tabágico mostram alta validade e confiabilidade.

## **CONCLUSÃO**

A amostra estudada é representativa de fumantes que procuram tratamento para cessação do tabagismo no estágio de ação dos estágios de mudança de Prochaska<sup>9</sup>, o que permite generalizar os achados para a maioria dos fumantes da prática médica em serviços especializados<sup>23</sup>. Esses pacientes podem beneficiar-se com a associação da sertralina e buspirona para cessação do tabagismo, combinada com a grupoterapia, porém mais estudos são necessários para confirmar esses resultados por maior período de tempo,

avaliar a utilização de doses mais elevadas e estabelecer possíveis subtipos de fumantes que poderiam obter maior benefício com essa intervenção.

TABELA 1 – Características basais da amostra (n = 98) de fumantes tratados com sertralina e bupirona (n=23) ou placebo (n=75).

Características	Grupo sertralina/ bupirona n = 23	Grupo placebo n = 75	P
Idade (anos) média, DP	44,0 ±9,2	40,8 ± 9,8	0,17
Sexo feminino (%)	60,9	61,3	0,97
Cor branca (%)	82,6	92	0,24
Escolaridade (%)			
1º Grau incompleto	56,5	52	0,75
1º Grau completo	13	22,7	
2º Grau completo	21,7	16	
3º Grau completo	8,7	9,3	
Renda média (salários mínimos)	3,7 ± 3,03	4,2 ± 3,16	0,56
Outros fumantes/domicílio (%)	60,8	57,3	0,76
Tempo uso do fumo/ anos	28,7 ±10	24,0 ±10,2	0,053
Nº cigarros por dia	21,9 ± 4,55	23,2 ± 6,93	0,42
Uso de álcool (%)	56,5%(13)	65,3%(49)	0,44
Nenhuma tentativa para parar prévia (%)	60,9%(14)	66,7%(50)	0,61
Fagerström score†	5,65 ±1,56	5,77±1,87	0,78
Escore <7 (%)	91,3	80,0	0,59
Escore >7 (%)	8,7	20,0	
Dependência fisiológica – DSM-IV (%) ‡	100	100	0,1
História de depressão/passado (%)	0	10,7	0,19
Transtorno de ansiedade atual (%)	0	8,7	0,19

† FTND – O escore do Fagerström Test for Nicotine Dependence é de 0 a 10, escore > 7 indica altos níveis de dependência de nicotina (dependência fisiológica)

‡ Alto nível de dependência de nicotina (fisiológica) de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais 4ª edição (DSM-IV).

TABELA 2. Risco relativo estimado de recaída aos 6 meses de acompanhamento de amostra (n = 98) de fumantes tratados com sertralina e bupirona (n=23) ou placebo (n=75).

	B	Exp. B	IC 95%	P
Grupo intervenção	- 1,557	0,21	0,67 – 0,662	0,008

Sem outros fumantes/casa	-1,199	0,30	0,09 – 0,99	0,049
Nº sessões terapia de grupo	-0,107	0,90	0,84 – 0,97	0,004
Constante	3,219	25,01		0,000

TABELA 3. Efeitos adversos da amostra (n = 98) de fumantes tratados com sertralina e bupirona (n=23) ou placebo (n=75).

	Sertralina/bupirona	Placebo
Sonolência	51,1%	36,7%
Desconforto digestivo	32,6%	22,6%
Diarréia	25%	18,3%
Cefaléia	21,7%	31,3%
Enjôo	20,6%	11,3%
Tontura	19,5%	19,6%
Disfunção sexual	16,3%	9,7%
Irritabilidade	14,1%	25,7%
Insônia	13%	14%
Inapetência	8,7%	4,7%

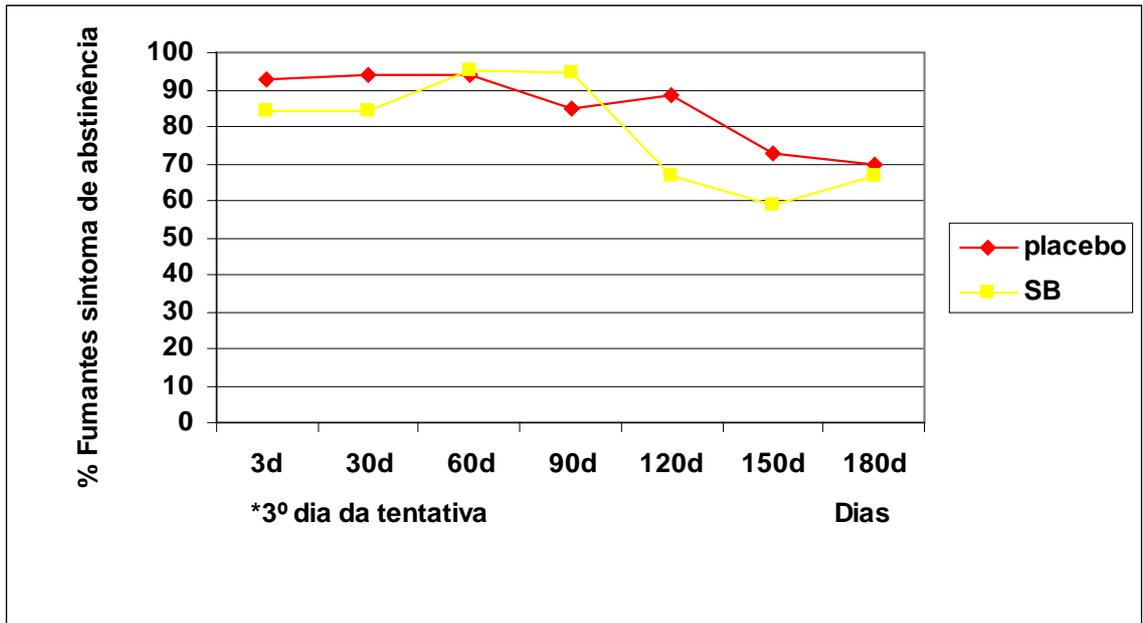


FIGURA 1: Percentual de freqüência de fissura por nicotina em amostra de fumantes (n=98) nos grupos da sertralina e buspirona (n=23) e do placebo (n=75) em 6 meses de acompanhamento.

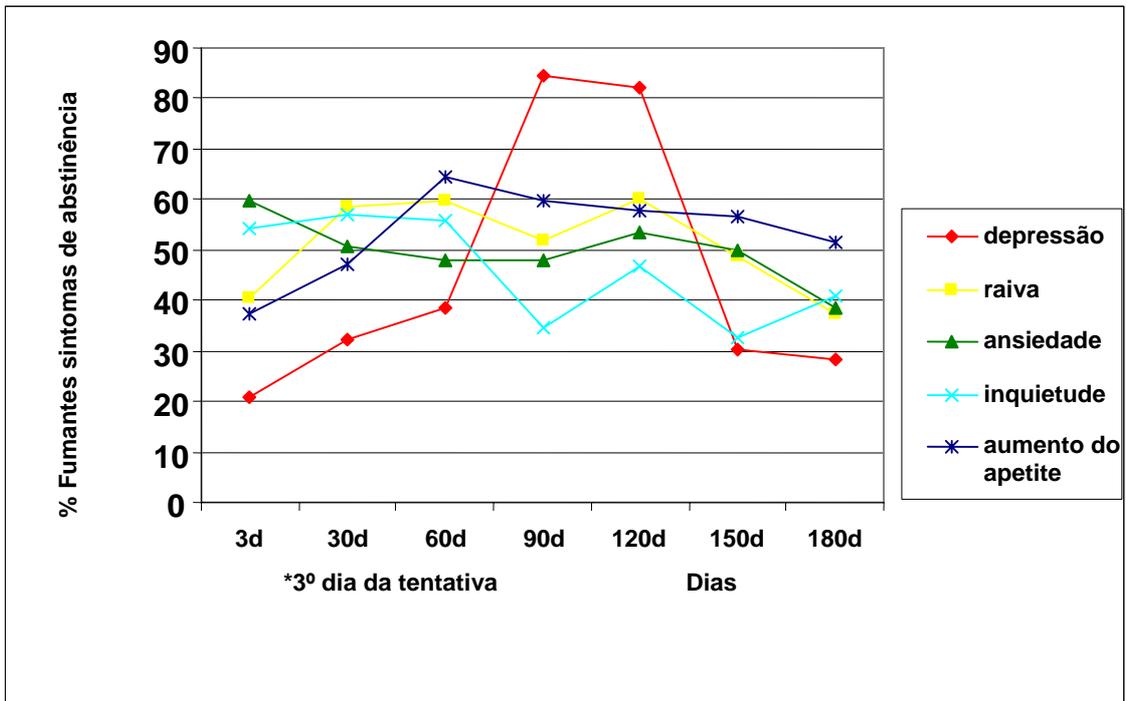


FIGURA 2: Percentual de freqüência de sintomas de abstinência de nicotina em fumantes do grupo placebo (n=75) em 6 meses de acompanhamento.

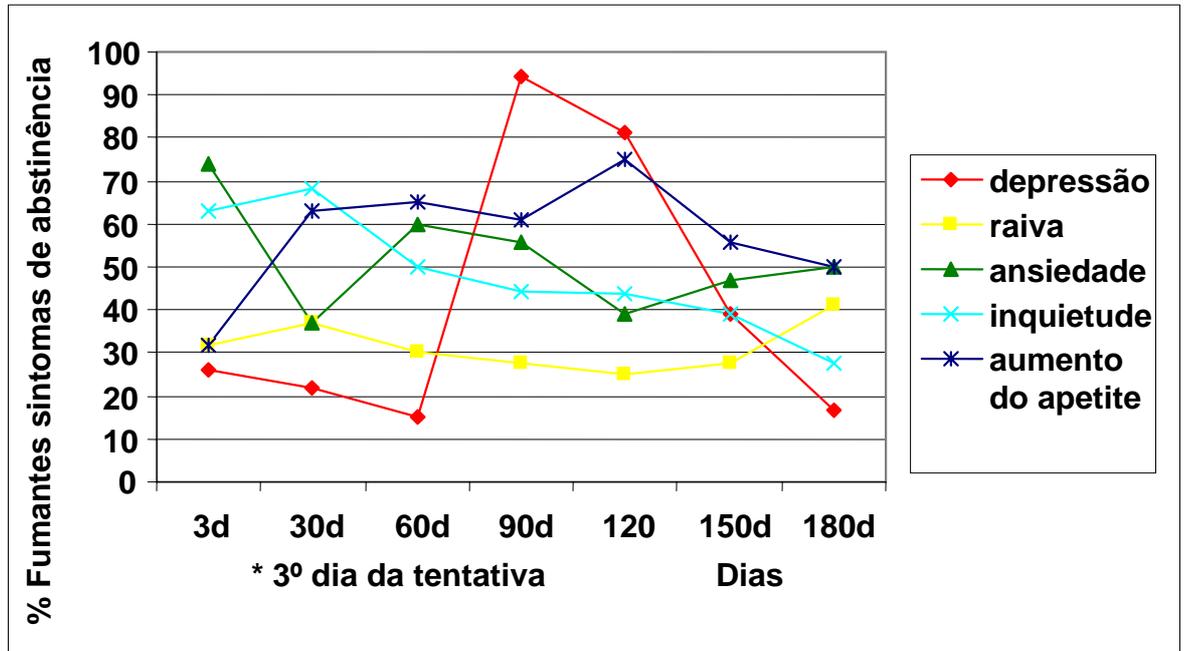


FIGURA 3: Percentual de freqüências dos sintomas de abstinência de nicotina em fumantes do grupo de intervenção da sertralina/buspirona (n=23) em 6 meses de acompanhamento.

## REFERÊNCIAS

1. MCGINNIS, J; FOEGE, WH. **Actual causes of death in the United States**. JAMA 1993; 270 (18):2207-2212.
2. CARLINI, EA; GALDURÓZ, JCF; NOTO, AR; NAPPO, AS. **I Levantamento Domiciliar sobre o Uso de Drogas Psicotrópicas no Brasil – 2001**. Centro Brasileiro de Informações Sobre Drogas Psicotrópicas (CEBRID) e Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2002.
3. **Substance Abuse and Mental Health Services Administration – SAMHSA - 2002**, <http://www.samhsa.gov>.
4. REGO, RA; BERARDO, FAN; VASCONCELLOS, C; et al. **Fatores de risco para doenças crônicas não-transmissíveis: Inquérito domiciliar no município de São Paulo, SP (Brasil)**. Rev. Saúde públ. 1990; S. Paulo, 24(4): 277-285.
5. MOREIRA, L; FUCHS, FD; MORAES, RS; et al. **Prevalência de tabagismo e fatores associados em área metropolitana na região Sul do Brasil**. Rev. Saúde Pública 1995; 29 (1):46-51.
6. American Psychiatric Association. **Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais**. 4ª edição (DSM-IV). Artes Médicas, Porto Alegre, Brasil, 1995.
7. HUGHES, JR; STEAD, LF; LANCASTER, T. **Antidepressants for smoking cessation**. Cochrane Database Syst Rev 2000; (4):CD000031.
8. GAMBASSI, G; BERNABEI, R. **Antidepressants and smoking cessation**. Arch Inter Medicine 1999; 159(11):1257-1258.
9. PROCHAZKA AV. **New developments in smoking cessation**. Chest 117/4/ April, 2000 Supplement; 169S-175S.

10. JORENBY, DE; LEICHOW, SJ; NIDES, MA; et al. **A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation.** New England J Med 1999; 340:9, 685-691.
11. PROCHASKA, AV; WEAVER, MJ; KELLER, RT, et al. **A randomized trial of nortriptyline for smoking cessation.** Archives of Internal Medicine 1998;158 (18): 2035-2039
12. COVEY, LS; GLASSMAN, AH; STETNER, F, et al. **A randomized trial of sertraline as a cessation aid for smokers with a history of major depression.** Am J Psychiatry 2002 Oct; 159 (10): 1731 – 1737.
13. GELENBERG, AJ. **Buspirone: seven-year update.** J Cli Psychiatry 1994; 55(5): 222-229.
14. HUGHES, JR, STEAD, LF; LANCASTER, T. **Anxiolytics for smoking cessation.** Cochrane Database Syst Rev 2000; (4): CD002849.
15. CINCIRIPINI, PM; LAPITSKY, L; SEAVY, S, et al. **A placebo-controlled evaluation of the effects of bupirone on smoking cessation: differences between high- and low-anxiety smokers.** J Clin psychopharmacol 1995; 15: 182-191.
16. DOOGAN, DP; M.R.C.P.; CAILLARD, V.J Clin. **Sertraline: A New Antidepressant.** J Clin Psychiatry, August 1988; 49:8 (suppl): 46-51.
17. AGUGLIA, E; CASACCHIA, M; CASSANO, GB; et al. **Double-blind study of the efficacy and safety of sertraline versus fluoxetine in major depression.** International Clinical Psychopharmacology 1993 (8)197-202.
18. AMIT, Z; SMITH, BR; GILL, K. **Serotonin uptake inhibitors: effects on motivated behaviors.** J Clin Psychiatry 1991; 52:55-60.
19. ETTER, JF; DUC, TV; PERNEGER, TV. **Validity of the Fagerström Test for Nicotine Dependence and of the heaviness of smoking index among relatively light smokers.** Addiction 1999; 94(2): 269-281.
20. MASUR, J; MONTEIRO, MG. **Validation of the CAGE alcoholism screening test in Brazilian psychiatric hospital setting.** Brazilian Journal of Medical and Biological Research 1983, 16:215-218.
21. MARLATT, A. **Prevenção de recaída: racionalidade teórica e visão geral do modelo.** In: Prevenção da Recaída. Cap.1. Marlatt & Gordon. Porto Alegre, Brasil, Artes Médicas,1993.
22. NUESCH, R; SCHROEDER, K; DIETERLE, T, et al. **Relation between insufficient response to antihypertensive treatment and poor compliance with treatment: a prospective case-control study.** BMJ 2001; 323: 142-146.

23. PETTINATI, HM; VOLPICELLI, JR; KRANZLER, HR; et al. **Sertraline treatment for alcohol dependence: interactive effects of medication and alcoholic subtype**. Alcohol Clin Exp Res 2000 Jul; 24(7):1041-1049.
24. STAHAL, SM. **Essential psychopharmacology**. 1. ed Cambridge University Press, 1997.
25. MOFFITT, TE; BRAMMER, GL; CASPI, A; et al. **Whole blood serotonin relates to violence in an epidemiological study**. Biol Psychiatry 1998 Mar 15;43 (6):446-457.
26. COCCARO, EF; BERMAN, ME; KAVOUSSI, RJ. **Assessment of life history of aggression: development and psychometric characteristics**. Psychiatry Res. 1997 DEC5; 73(3): 147-157.
27. SCHWEIZER, E; RICKELS, K. **Strategics for treatment of generalized anxiety in the primary care setting**. J Clin Psychiatry 1997; 58(3), 27-31.
28. URSIN, R. **Physiological Review – Serotonin and sleep**. Sleep Medicine Reviews, 2002, vol.6,No.1, pp57-69.
29. WETTER, DW; CARMACK, CL; ANDERSON, CB et al. **Tobacco withdrawal signs and symptoms among women with and without a history of depression**. Exp Clin Psychopharmacol. 2000 Feb; 8(1):88-96.
30. KOE, BK. **Preclinical Pharmacology of Sertraline: A Potent and Specific Inhibitor of serotonin Reuptake**. J Clin Psychiatry 1990; 51/12, B:13-17.
31. BYERLEY, WF; McCONNELL, EJ; McCABE, RT et al. **Chronic administration of sertraline, a selective serotonin uptake inhibitor, decreased the density of B-adrenergic receptors in rat frontoparietal cortex**. Brain Research, 421 (1987) 377-381.
32. SANDERS-BUSH, E; BREEDING, M; KNOTH, K; TSUTSUMI, M. **Sertraline-induced desensitization of the serotonin 5HT-2 receptor transmembrane signaling system**. Psychopharmacology 1989; 99:64-69.
33. MARQUES, ACPR (SP); CAMPANA, A (RS); GIGLIOTTI, AP (RJ) et al. **Consensus on the treatment of nicotine dependence**. Rev. Bras. Psiquiatr 2001; 23 (4): 200-214.
34. GARCIA-COLUNGA, J; AWAD, IN; MILEDI, R. **Blockage of muscle and neuronal nicotinic acetylcholine receptors by fluoxetine (Prozac)**. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94:2041-2044.
35. SHIFFMAN, S; JOHNSTON, JA; KHAYRALLAH, M et al. **The effect of bupropion on nicotine craving and withdrawal**. Psychopharmacology (Berl) 2000 Jan; 148(1):33-40.

36. COCCARO, EF; SIEVER, LJ; KLAR HM et al. **Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders.** Arch Gen Psychiatry. July 1989; Vol 46:587-599.
37. FISHBEIN, DH; LOZOVSKY, D; JAFFE, JH. **Impulsivity, aggression, and neuroendocrine responses to serotonergic stimulation in substance abusers.** Biol Psychiatry 1989 Apr 15; 25(8):1049-1066.
38. JAMNER, LD; SHAPIRO, D; JARVIK, ME. **Nicotine reduces the frequency of anger reports in smokers and nonsmokers with high but not low hostility: an ambulatory study.** Exp Clin Psychopharmacol 1999 Nov; 7 (4):454-463.
39. COCCARO, EF; GABRIEL, S; SIEVER, LJ. **Buspirone challenge: preliminary evidence for a role for central 5-HT<sub>1A</sub> receptor function in impulsive aggressive behavior in humans.** Psychopharmacol Bull. 1990; 26(3):393-405.
40. KAVOUSSI, RJ; LIU, J; COCCARO, EF. **An open trial of sertraline in personality disordered patients with impulsive aggression.** J Clin Psychiatry 1994. Apr; 55 (4):137-141.
41. COCCARO, EF; SILVERMAN, JM; KLAR HK; HORVATH, TB; SIEVER LJ. **Familial correlates of reduced central serotonergic system function in patients with personality disorders.** Arch Gen Psychiatry 1994; 51:318-324.
42. LEVIN, ED; BRIGGS, SJ; CHRISTOPHER, NC; ROSE, JE. **Sertraline attenuates hyperphagia in rats following nicotine withdrawal.** Department of Psychiatry, Duke University, Durham, NC 27710; Pharmacol Biochem Behav 1993 Jan; 44(1):51-61.
43. GLASSMAN, AH; STETNER, F; WALSH, BT, et al. **Heavy smokers, smoking cessation, and clonidine: results of a double-blind randomized trial.** JAMA 1988; 259:2863-2866.
44. MANFREDI, C; CRITTENDEN, KS; WARNECKE, R; et al. **Evaluation of a motivational smoking cessation intervention for women in public health clinics.** Preventive Medicine 1999; 28(1): 51-60.

## 7 ANEXOS

## **ANEXO A: Termo de consentimento informado**

Mestrado interinstitucional da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e Universidade de Passo Fundo (Faculdade de Medicina)

### **Autorização para Participar de um Projeto de Pesquisa**

Nome do Estudo:

Sertralina e Bupirona na Cessação do Tabagismo: Ensaio Clínico Randomizado em pacientes sem depressão

Número do Protocolo: \_\_\_\_\_

Instituição: Ambulatório de diagnósticos e psicoterapias (amb de dependência química) do Posto de Atendimento Médico (PAM) da Secretaria Municipal de Saúde de Passo Fundo.

Pesquisador Responsável: Jorge Luiz Carrão

Nome do Paciente: \_\_\_\_\_

Objetivo desse estudo:

Comparar a eficácia da sertralina e bupirona na abstinência de nicotina.

Explicação dos procedimentos:

Você fará uma consulta inicial de avaliação médica para saber se o seu caso é indicado para o tratamento proposto e se este o (a) ajudará a cessar o hábito de fumar. Se for confirmado, você receberá informações detalhadas sobre os seguintes aspectos:

Seu compromisso com esse tratamento durante 6 meses, tendo em vista que este é o período em que ocorre a maioria das recaídas e porque você está tentando realizar uma importante mudança na sua vida ao interromper o seu hábito de fumar.

Sobre os efeitos dos dois remédios e o placebo (substância que não possui efeito farmacológico) que você usará durante 3 meses. Como a seleção para o uso dos remédios e do placebo, os quais serão ingeridos diariamente, será feita ao acaso, você poderá receber um tipo ou outro de cápsulas. Todas as possíveis reações tenderão a ser leves ou moderadas e passageiras, já que são substâncias conhecidas e usadas há mais de dez anos.

Você poderá sofrer da síndrome de abstinência da nicotina que é a reação, do seu corpo e psicológica, pela falta do cigarro de tabaco. Ela é, geralmente, leve ou moderada, e mais intensa nos primeiros 3 a 7 dias. A sua vinda ao ambulatório para receber orientações de profissionais treinados em tratar esse tipo de problema de saúde, todas as semanas, lhe será muito útil para vencer esses momentos difíceis.

A sua participação todas as semanas na terapia de grupo durante 6 meses.

A sua participação na consulta médica a cada 30 dias para avaliação.

Possíveis riscos e desconfortos:

Como se sabe não há procedimentos em Medicina sem riscos. Estudos anteriores e a observação clínica do próprio investigador demonstraram que os remédios podem provocar alguns efeitos indesejáveis, mas geralmente de leve intensidade. Os mais comuns são: enjôo, diarreia, fezes amolecidas, falta de apetite, insônia, sonolência, irritabilidade, dor de cabeça, tontura e desconforto digestivo. Eles poderão se tornar muito fortes, até imprevisíveis, se você fizer uso de algum outro remédio que não seja o indicado pelo médico que orienta esse tratamento.

Os sintomas mais comuns da falta do cigarro que você poderá sentir são: forte desejo de fumar (fissura/compulsão), depressão, insônia, irritabilidade, frustração, raiva, ansiedade, dificuldade para concentrar-se, inquietação, diminuição dos batimentos cardíacos (geralmente verificada pelo exame do médico), aumento do apetite ou ganho de peso. Você será esclarecido(a), poderá aprender a como superar esse momento difícil e tranquilizado(a) pela equipe de profissionais que estarão atentos a qualquer anormalidade, tomando as providências necessárias, caso compareça a todas as sessões da terapia de grupo e consultas médicas combinadas.

Possíveis benefícios desse estudo:

O principal benefício que você terá é saber que está participando de um estudo que permitirá a escolha de um esquema de remédios seguro para pessoas que, como você, sofrem desse problema e precisam interromper o curso dessa doença que provoca complicações graves e fatais. Você está se dando uma chance de fazer uma mudança em sua vida, a qual lhe permitirá, talvez, pela autoconfiança adquirida, seguir realizando outras.

Exclusão do estudo:

O investigador responsável poderá excluí-lo do estudo, quando julgar necessário.

Cobertura:

Não há cobertura financeira para qualquer perda ou inconveniente decorrentes da participação desse estudo. Além disso, você não terá qualquer gasto adicional, pois todas as consultas, avaliações e sessões de terapia de grupo serão realizadas gratuitamente.

Direito de desistência:

Você poderá desistir de participar a qualquer momento. Sua decisão de não participar ou de deixar a pesquisa, depois de iniciada, não afetará o seu atendimento na terapia de grupo ou consultas médicas posteriores nesse ambulatório. Ela poderá diminuir as suas chances de cessar o tabagismo e impedirá o fornecimento de remédios gratuitos.

Privacidade pessoal:

Todas as informações obtidas por meio desse estudo serão mantidas anonimamente. Elas podem ser publicadas com finalidade científica, mantendo-se a sua privacidade pessoal.

Você tem alguma dúvida sobre qualquer questão anteriormente citada?

Consentimento:

Declaro ter lido – ou que me foi lido – as informações acima antes de assinar este formulário. Foi-me dada ampla oportunidade de fazer perguntas, esclarecendo plenamente minhas dúvidas.

Por esse instrumento, tomo parte, voluntariamente, no presente estudo.

Assinatura do paciente: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Testemunha: \_\_\_\_\_

Nome da testemunha: \_\_\_\_\_

Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Assinatura do pesquisador: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**ANEXO B: Instrumentos de coleta de dados**

**Mestrado de Clínica Médica**  
 Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
 Universidade de Passo Fundo - Faculdade de Medicina

**Sertralina e Buspirona na Cessação do Tabagismo: Ensaio Clínico  
 Randomizado em Pacientes Sem Depressão**

**FICHA DE AVALIAÇÃO - 1ª consulta**

Nome: \_\_\_\_\_

1. Número de inscrição: \_\_\_\_\_ Caso/computador: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone: \_\_\_\_\_

2. Visita 0 (zero)

Entrevistador(es): \_\_\_\_\_

Data da entrevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

3. Procedência: \_\_\_\_ 1. Passo Fundo 2. Outra: \_\_\_\_\_

4. Idade: \_\_\_\_ Data de nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

5. Cor: \_\_\_\_ 1. Branca 2. Não-branca

6. Sexo: \_\_\_\_ 1. Masculino 2. Feminino

7. Renda mensal familiar (salários mínimos): \_\_\_\_\_

8. Ocupação: \_\_\_\_\_ Código- \_\_\_\_\_

9. Estado marital: \_\_\_\_ 1. Casado 2. Solteiro 3. Separado 4. Viúvo

10. Até que ano completo o(a) sr.(a) estudou: \_\_\_\_ série do \_\_\_\_ grau Código: \_\_\_\_\_

11. Com quantos anos começou a fumar? \_\_\_\_\_

12. Tempo de uso do tabaco (anos): \_\_\_\_\_

13. Quantas tentativas sérias para parar de fumar o(a) sr.(a) fez nos últimos 12 meses?  
 \_\_\_\_\_. Qual foi a reação de enfrentamento da abstinência? \_\_\_\_\_

O que fez? \_\_\_\_\_

Quantos dias ficou sem fumar na tentativa mais exitosa? \_\_\_\_\_

14. Quantos cigarros o(a) sr.(a) fuma por dia: \_\_\_\_ (cigarros de papel, não charuto ou outros)
15. Grau de dependência de nicotina (Fagërstrom anexo): \_\_\_\_\_
16. Abstinência de nicotina (DSM-IV anexo): \_\_\_\_\_ 1. Presente 2. Ausente
17. Grau dependência de nicotina (DSM IV anexo): \_\_\_\_\_ Código \_\_\_\_\_  
Motivo(s) da recaída nas tentativas anteriores:
18. Fissura: \_\_\_\_\_
19. Depressão: \_\_\_\_\_
20. Raiva (irritação): \_\_\_\_\_
21. Ansiedade: \_\_\_\_\_
22. Inquietação: \_\_\_\_\_
23. >Apetite / >peso: \_\_\_\_\_
24. Dificuldade de concentração: \_\_\_\_\_
25. Número de fumantes na casa: \_\_\_\_\_

Estágio para parar de fumar em que se encontra o fumante (modelo de Prochazka anexo):

Pré-contemplação: \_\_\_\_\_

Contemplação: \_\_\_\_\_

Ação: \_\_\_\_\_

No caso de mulheres:

Data da última menstruação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Método de anticoncepção em uso: \_\_\_\_\_

1. Pílula 2. Métodos de barreira 3. Tabela 4. Nenhum

26. Toma bebida alcoólica: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não  
Se não usa, por que? \_\_\_\_\_

OBSERVAÇÃO: Se bebe, responder próximas 4 questões com: 1. Sim 2. Não

Alguma vez o(a) sr.(a) sentiu que deveria diminuir a quantidade de bebida? \_\_\_\_\_

As pessoas o(a) aborrecem porque criticam o seu modo de beber? \_\_\_\_\_

O(a) sr.(a) costuma beber pela manhã para diminuir o nervosismo ou a ressaca? \_\_\_\_\_

O(a) sr(a) se sente culpado(a) pela maneira com que costuma beber? \_\_\_\_\_

Usa outras drogas? \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não

Se usa, quais? \_\_\_\_\_

Se não usa, por que? \_\_\_\_\_

O Sr. tem alguma doença? \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não

Se tem doença, quais? \_\_\_\_\_

Passado

Mórbido: \_\_\_\_\_

Hipertireoidismo: \_\_\_\_ 1.Sim 2. Não

Emagrecimento: \_\_\_\_ 1. Sim (especificar:\_\_\_\_ Kg) 2. Não

Medicação em uso: \_\_\_\_\_

O(a) sr.(a) já teve uma crise nervosa? Com muita angústia, e/ou muita raiva - brabo(a), desconfiança, tristeza, medo ou muita confusão na cabeça? Necessitou hospitalização?

Se há doença, presença de: \_\_\_\_\_

1. Esquizofrenia 2. T. esquizoafetivo 3. T. delirante 4. Psicoses (outras)

5. S. orgânica cerebral 6. T. sono 7. T. afetivo bipolar (DSM-IV anexo) 8. T. depressivo maior (DSM-IV) 9. T. distímico (DSM-IV) ou ciclotímico 10. T. personalidade 11. T. de ansiedade generalizada (DSM-IV) 12.Outras (especificar):\_\_\_\_\_

Psicopatologias atuais: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não

27. Depressão \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não

28. Ansiedade (transtorno) \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não

29. Medida da P.A: \_\_\_\_/

30. \_\_\_\_ mm Hg

31. Medida da FC: \_\_\_\_ bpm

32. Peso \_\_\_\_ Kg

33. Altura \_\_\_\_ m

HCG \_\_\_\_ 1. Negativo 2. Positivo

Observações do(a) entrevistador(a): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



**FICHA CLÍNICA DE ACOMPANHAMENTO****PRÉ-TENTATIVA**

1. Nome: \_\_\_\_\_

2. Número: \_\_\_\_\_

3. Data da consulta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

4. N.º de cápsulas dispensadas:

Sertralina 25 mg \_\_\_\_\_

Sertralina 50 mg \_\_\_\_\_

Buspirona 5 mg \_\_\_\_\_

Buspirona 10 mg \_\_\_\_\_

5. Data do início da medicação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

6. Data da tentativa: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

7. Consulta nos primeiros 7 dias da tentativa \_\_\_\_ dia: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

## DOS SETE DIAS DE ABSTINÊNCIA

Nome: \_\_\_\_\_

Número: \_\_\_\_\_ Caso: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

34. Visita 03. Data da consulta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Data da tentativa: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

35. Realizou tentativa \_\_\_\_\_ 1. Sim 2. Não. Motivo: \_\_\_\_\_

Consulta nos primeiros 7 dias da tentativa - \_\_\_ dia: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_.

36. Caracteriza um lapso: \_\_\_ 1. Sim 2. Não Lapso 3: \_\_\_\_\_

37. Motivo 03 do lapso/recaída (situação envolvida no 1º cigarro): código \_\_\_\_\_

38. Recaída: \_\_\_ 1. Sim 2. Não

Se não fumou: N.º de dias abstinente \_\_\_\_\_

Se fumou:

N.º de dias fumados \_\_\_\_\_

39. Total: \_\_\_\_\_

N.º de cigarros /dia(média): \_\_\_\_\_

40. N.º de cigarros fumados/dia - Média: \_\_\_\_\_

41. N.º de dias usando as cápsulas: \_\_\_\_\_(0-90)

Data do início da medicação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

42. Sintomas de abstinência: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Fumando

43. Fissura/compulsão: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Fumando

44. Deprimido(a)[triste, desanimado(a)]: \_\_\_\_ 1.Sim 2. Não 3.
45. Eufórico(a) [muito alegre/animado]: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
46. Raiva (irritação, frustração): \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
47. Ansiedade: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
48. Inquietação: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
49. Insônia: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
50. Aumento do apetite: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
51. Dificuldade para concentrar-se: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
52. Apresentou alguma reação com o uso das cápsulas: \_\_\_\_  
1. Sim 2. Não 3. Não usou cápsulas
53. Enjôo: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Não usou cápsulas
54. Diarréia (fezes amolecidas): \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
55. Falta de apetite: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
56. Insônia: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
57. Sonolência: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
58. Irritação: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
59. Dor de cabeça: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
60. Tontura: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
61. Desconforto digestivo: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
62. Disfunção sexual: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
63. Outros: Código \_\_\_\_ (1-20, 88, 99)  
Especificar: \_\_\_\_\_
64. Medida da pressão arterial: \_\_\_\_/
65. \_\_\_\_ mm Hg
66. Frequência cardíaca: \_\_\_\_
- Próxima consulta: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## FICHA CLÍNICA DE ACOMPANHAMENTO MENSAL

Nome: \_\_\_\_\_

Número de inscrição: \_\_\_\_\_ Caso/computador: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

67. Visita 30: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não

Data da consulta: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Ndiacap previstos: \_\_\_\_\_

Data do início da medicação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_      \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data da tentativa: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ N.º de dias da tentativa: \_\_\_\_\_

Desde a última consulta dia \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_, em (n.º de dias) \_\_\_\_\_ dias, fez uso de cigarro? \_\_\_\_ 1. Sim. 2. Não

68. Caracteriza um lapso: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não

69. Motivo do lapso/recaída (situação envolvida no 1º cigarro): \_\_\_\_\_

70. Recaída: \_\_\_\_ 1. Sim Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ dia da tentativa n.º: \_\_\_\_ 2. Não

Se não fumou: N.º de dias abstinente \_\_\_\_\_

Se fumou:

N.º de dias fumados \_\_\_\_\_

71. Total: \_\_\_\_\_

N.º de cigarros /dia(média): \_\_\_\_\_

72. N.º de cigarros fumados/dia - Média: \_\_\_\_\_

N.º de cápsulas devolvidas:  
(ver frascos cada 28 dias)

N.º cápsulas sertralina 25 mg \_\_\_\_\_

N.º cápsulas sertralina 50 mg \_\_\_ / 30 - \_\_\_ = \_\_\_ dias de uso das cápsulas.

N.º cápsulas buspirona 5 mg \_\_\_\_\_

N.º cápsulas buspirona 10 mg \_\_\_ / 90 - \_\_\_ = \_\_\_ / 3 = \_\_\_ dias de uso das cápsulas.

N.º de cápsulas dispensadas:

N.º cápsulas sertralina 25 mg \_\_\_\_\_

N.º cápsulas sertralina 50 mg \_\_\_\_\_

N.º cápsulas buspirona 5 mg \_\_\_\_\_

N.º cápsulas buspirona 10 mg \_\_\_\_\_

Observações: \_\_\_\_\_

(279) N.º de dias usando as cápsulas: \_\_\_\_\_ (0-90)

Data do início da medicação: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

(278) Intercorrências clínicas 30: Código \_\_\_\_\_ (1-50,88)

Especificar: \_\_\_\_\_

(291) Uso de outros fármacos ou SPA: Código \_\_\_\_\_ (0-20,99)

Especificar: \_\_\_\_\_

73. Sintomas de abstinência: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Fumando

74. Fissura/compulsão: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Fumando.

75. Deprimido(a)[triste, desanimado(a)]: \_\_\_ 1.Sim 2. Não 3. Fumando.

76. Eufórico(a) [muito alegre/animado]: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

77. Raiva (irritação, frustração): \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

78. Ansiedade: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

79. Inquietação: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

80. Insônia: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

81. Aumento do apetite: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

82. Dificuldade para concentrar-se: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

83. Apresentou alguma queixa relacionada ao uso das cápsulas nesse último período? \_\_\_  
1. Sim 2. Não 3. Não usou as cápsulas

84. Enjôo: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Não usou as cápsulas

85. Diarréia (fezes amolecidas): \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Não usou as cápsulas

86. Falta de apetite: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

87. Insônia: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

88. Sonolência: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

89. Irritação: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

90. Dor de cabeça: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

91. Tontura: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

92. Desconforto digestivo: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

93. Disfunção sexual: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

94. Outros: Código \_\_\_ (1-20, 88, 99)

Especificar: \_\_\_\_\_

95. Medida da pressão arterial: \_\_\_\_/

96. \_\_\_\_mm HG

97. Frequência cardíaca (FC): \_\_\_\_

98. Peso: \_\_\_\_Kg

Realização de terapia comportamental: \_\_\_ (0-24 sessões)

Abandono do tratamento: \_\_\_ 1. Sim 2. Não

Motivo do abandono: ( ) recaída ( ) outros.

Especificar: \_\_\_\_\_

N.º de dias de tratamento em que ocorreu o abandono: \_\_\_\_

Próxima consulta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_



N.º de cápsulas devolvidas:  
(ver frascos cada 28 dias)

N.º cápsulas sertralina 25 mg \_\_\_\_\_

N.º cápsulas sertralina 50 mg \_\_\_\_\_ / 30 - \_\_\_\_ = \_\_\_\_ dias uso cápsulas

N.º cápsulas bupirona 5 mg \_\_\_\_\_

N.º cápsulas bupirona 10 mg \_\_\_\_\_ / 90 - \_\_\_\_ = \_\_\_\_ / 3 = \_\_\_\_ dias uso cápsulas

N.º de cápsulas dispensadas:

N.º cápsulas sertralina 25 mg \_\_\_\_\_

N.º cápsulas sertralina 50 mg \_\_\_\_\_

N.º cápsulas bupirona 5 mg \_\_\_\_\_

N.º cápsulas bupirona 10 mg \_\_\_\_\_

Observações: \_\_\_\_\_

105. N.º de dias usando as cápsulas: \_\_\_\_\_ (0-90)  
Data do início da medicação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
106. Sintomas de abstinência: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Fumando
107. Fissura/compulsão: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Fumando
108. Deprimido(a)[triste, desanimado(a)]: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Fumando
109. Eufórico(a) [muito alegre/animado]: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
110. Raiva (irritação, frustração): \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
111. Ansiedade: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
112. Inquietação: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
113. Insônia: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
114. Aumento do apetite: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
115. Dificuldade para concentrar-se: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
116. Apresentou alguma queixa relacionada ao uso das cápsulas nesse último período?  
\_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Não usou cápsulas
117. Enjôo: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Não usou cápsulas
118. Diarréia (fezes amolecidas): \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
119. Falta de apetite: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
120. Insônia: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
121. Sonolência: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
122. Irritação: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

123. Dor de cabeça: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

124. Tontura: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

125. Desconforto digestivo: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

126. Disfunção sexual: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

127. Outros: Código \_\_\_ (1-20, 88, 99)

Especificar: \_\_\_\_\_

128. Medida da pressão arterial: \_\_\_\_/

129. \_\_\_\_ mm HG

130. Frequência cardíaca (FC): \_\_\_\_

131. Peso: \_\_\_\_ Kg

( 299 ) Intercorrências clínicas 60: Código \_\_\_\_ (1-50,88)

Especificar: \_\_\_\_\_

(292) Uso de outros fármacos ou SPA: Código \_\_\_\_ (0-20,99)

Especificar: \_\_\_\_\_

Realização de terapia comportamental: \_\_\_ (0-24 sessões)

Abandono do tratamento: \_\_\_ 1. Sim 2. Não

Motivo do abandono: ( ) recaída ( ) outros.

Especificar: \_\_\_\_\_

N.º de dias de tratamento em que ocorreu o abandono: \_\_\_\_

Próxima consulta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_

## FICHA CLÍNICA DE ACOMPANHAMENTO MENSAL

Nome: \_\_\_\_\_

Número de inscrição: \_\_\_\_\_ Caso/computador: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

132. Visita 90: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não

Data da consulta: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Ndiacap previstos: \_\_\_\_\_

Data do início da medicação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_  
 \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data da tentativa: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ N.º de dias da tentativa: \_\_\_\_\_

Desde a última consulta dia \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_, em (n.º de dias) \_\_\_\_\_ dias, fez uso de cigarro? \_\_\_\_ 1. Sim. 2. Não

133. Caracteriza um lapso: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não

134. Motivo do lapso/recaída (situação envolvida no 1º cigarro): \_\_\_\_\_

135. Recaída: \_\_\_\_ 1. Sim Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ dia da tentativa n.º: \_\_\_\_ 2. Não

Se não fumou: N.º de dias abstinente \_\_\_\_\_

Se fumou:

N.º de cigarros /dia(média): \_\_\_\_\_

(281) N.º de cigarros fumados/dia - Média: \_\_\_\_\_

N.º de dias fumados \_\_\_\_\_

(280) Total: \_\_\_\_\_

(283) Intercorrências clínicas: Código \_\_\_\_\_ (1-50,88)

Especificar: \_\_\_\_\_

(282) N.º de dias usando as cápsulas: \_\_\_\_\_(0-90)

Data do início da medicação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

(293) Uso de outros fármacos ou SPA: Código \_\_\_\_\_ (0-20,99)

Especificar: \_\_\_\_\_

N.º de cápsulas devolvidas:

(ver frascos cada 28 dias)

N.º cápsulas sertralina 25 mg \_\_\_\_\_

N.º cápsulas sertralina 50 mg \_\_\_\_\_ / 30 - \_\_\_\_ = \_\_\_\_ dias uso cápsulas

N.º cápsulas bupirona 5 mg \_\_\_\_\_

N.º cápsulas bupirona 10 mg \_\_\_\_\_ / 90 - \_\_\_\_ = \_\_\_\_ / 3 = \_\_\_\_ dias uso cápsulas

N.º de cápsulas dispensadas:

N.º cápsulas sertralina 25 mg \_\_\_\_\_

N.º cápsulas sertralina 50 mg \_\_\_\_\_

N.º cápsulas bupirona 5 mg \_\_\_\_\_

N.º cápsulas bupirona 10 mg \_\_\_\_\_

Observações: \_\_\_\_\_

136. Sintomas de abstinência: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Fumando
137. Fissura/compulsão: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Fumando
138. Deprimido(a)[triste, desanimado(a)]: \_\_\_\_ 1.Sim 2. Não 3.
139. Eufórico(a) [muito alegre/animado]: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
140. Raiva (irritação, frustração): \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
141. Ansiedade: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
142. Inquietação: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
143. Insônia: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
144. Aumento do apetite: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
145. Dificuldade para concentrar-se: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
146. Apresentou alguma queixa relacionada ao uso das cápsulas nesse último período?  
\_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Não usou cápsulas
147. Enjôo: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Não usou cápsulas
148. Diarréia (fezes amolecidas): \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Não usou cápsulas
149. Falta de apetite: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
150. Insônia: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
151. Sonolência: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

152. Irritação: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
153. Dor de cabeça: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
154. Tontura: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
155. Desconforto digestivo: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
156. Disfunção sexual: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

157. Outros: Código \_\_\_ (1-20, 88, 99)

Especificar: \_\_\_\_\_

158. Medida da pressão arterial: \_\_\_\_/

159. \_\_\_\_mm HG

160. Frequência cardíaca (FC): \_\_\_\_

161. Peso: \_\_\_\_Kg

Realização de terapia comportamental: \_\_\_ (0-24 sessões)

Abandono do tratamento: \_\_\_ 1. Sim 2. Não

Motivo do abandono: ( ) recaída ( ) outros.

Especificar: \_\_\_\_\_

N.º de dias de tratamento em que ocorreu o abandono: \_\_\_

Próxima consulta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_



(286 ) N.º de dias usando as cápsulas: \_\_\_\_\_(0-90)

Data do início da medicação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Se não fumou: N.º de dias abstinente\_\_\_\_\_

Se fumou:

N.º de cigarros /dia(média): \_\_\_\_\_

(285) N.º de cigarros fumados/dia - Média: \_\_\_\_\_

N.º de dias fumados \_\_\_\_\_

(284) Total: \_\_\_\_\_

(294) Uso de outros fármacos ou SPA: Código \_\_\_\_\_ (0-20,99)

Especificar: \_\_\_\_\_

(287) Intercorrências clínicas 120: Código \_\_\_\_\_ (1-50, 88, 99)

Especificar: \_\_\_\_\_

166. Sintomas de abstinência: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Fumando
167. Fissura/compulsão: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
168. Deprimido(a)[triste, desanimado(a)]: \_\_\_\_ 1.Sim 2. Não 3.
169. Eufórico(a) [muito alegre/animado]: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
170. Raiva (irritação, frustração): \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
171. Ansiedade: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
172. Inquietação: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
173. Insônia: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
174. Aumento do apetite: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
175. Dificuldade para concentrar-se: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
176. Apresentou alguma queixa relacionada ao uso das cápsulas nesse último período?  
 \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Não usou cápsulas

177. Enjôo: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Não usou cápsulas
178. Diarréia (fezes amolecidas): \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Não usou cápsulas
179. Falta de apetite: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Não usou cápsulas
180. Insônia: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Não usou cápsulas
181. Sonolência: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Não usou cápsulas
182. Irritação: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Não usou cápsulas
183. Dor de cabeça: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Não usou cápsulas
184. Tontura: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Não usou cápsulas
185. Desconforto digestivo: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Não usou cápsulas
186. Disfunção sexual: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Não usou cápsulas
187. Outros: Código \_\_\_\_ (1-20, 88, 99)  
Especificar: \_\_\_\_\_
188. Medida da pressão arterial: \_\_\_\_ /
189. \_\_\_\_ mm HG
190. Frequência cardíaca (FC): \_\_\_\_
191. Peso: \_\_\_\_ Kg

Realização de terapia comportamental: \_\_\_\_ (0-24 sessões)

Abandono do tratamento: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não

Motivo do abandono: ( ) recaída ( ) outros. Especificar: \_\_\_\_\_

N.º de dias de tratamento em que ocorreu o abandono: \_\_\_\_

Próxima consulta: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

## FICHA CLÍNICA DE ACOMPANHAMENTO MENSAL

Nome: \_\_\_\_\_

Número de inscrição: \_\_\_\_\_ Caso/computador: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

192. Visita 150: \_\_\_\_\_ 1. Sim 2. Não

Data da consulta: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Ndiacap previstos: \_\_\_\_\_

Data do início da medicação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data da tentativa: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ N.º de dias da tentativa: \_\_\_\_\_

Desde a última consulta dia \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_, em (n.º de dias) \_\_\_\_\_ dias, fez uso de cigarro? \_\_\_\_\_ 1. Sim. 2. Não

193. Caracteriza um lapso: \_\_\_\_\_ 1. Sim 2. Não

194. Motivo do lapso/recaída (situação envolvida no 1º cigarro): \_\_\_\_\_

195. Recaída: \_\_\_\_\_ 1. Sim Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ dia da tentativa n.º: \_\_\_\_\_ 2. Não

Se não fumou: N.º de dias abstinente \_\_\_\_\_

Se fumou:

N.º de dias fumados \_\_\_\_\_

196. Total: \_\_\_\_\_

N.º de cigarros /dia(média): \_\_\_\_\_

197. N.º de cigarros fumados/dia - Média: \_\_\_\_\_

N.º de cápsulas devolvidas:  
(ver frascos cada 28 dias)

N.º cápsulas sertralina 25 mg \_\_\_\_\_

N.º cápsulas sertralina 50 mg \_\_\_\_\_ / 30 - \_\_\_\_ = \_\_\_\_ dias uso cápsulas

N.º cápsulas bupirona 5 mg \_\_\_\_\_

N.º cápsulas bupirona 10 mg \_\_\_\_\_ / 90 - \_\_\_\_ = \_\_\_\_ / 3 = \_\_\_\_ dias uso cápsulas

N.º de cápsulas dispensadas:

N.º cápsulas sertralina 25 mg \_\_\_\_\_

N.º cápsulas sertralina 50 mg \_\_\_\_\_

N.º cápsulas bupirona 5 mg \_\_\_\_\_

N.º cápsulas bupirona 10 mg \_\_\_\_\_

Observações: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

198. N.º de dias usando as cápsulas: \_\_\_\_\_ (0-90)

Data do início da medicação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

(288) Intercorrências clínicas: Código \_\_\_\_\_ (1-50,88)

Especificar: \_\_\_\_\_

(295) Uso de outros fármacos ou SPA: Código \_\_\_\_\_ (0-20,99)

Especificar: \_\_\_\_\_

199. Sintomas de abstinência: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Fumando

200. Fissura/compulsão: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Fumando

201. Deprimido(a)[triste, desanimado(a)]: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

202. Eufórico(a) [muito alegre/animado]: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

203. Raiva (irritação, frustração): \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

204. Ansiedade: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

205. Inquietação: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

206. Insônia: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

207. Aumento do apetite: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

208. Dificuldade para concentrar-se: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

209. Apresentou alguma queixa relacionada ao uso das cápsulas nesse último período?  
\_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Não usou cápsulas

210. Enjôo: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Não usou cápsulas

211. Diarréia (fezes amolecidas): \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

212. Falta de apetite: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

213. Insônia: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

214. Sonolência: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

215. Irritação: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

216. Dor de cabeça: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

217. Tontura: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

218. Desconforto digestivo: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

219. Disfunção sexual: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

220. Outros: Código \_\_\_\_ (1-20, 88, 99)

Especificar: \_\_\_\_\_

221. Medida da pressão arterial: \_\_\_\_/

222. \_\_\_\_mm HG

223. Frequência cardíaca (FC): \_\_\_\_

224. Peso: \_\_\_\_Kg

Realização de terapia comportamental: \_\_\_\_ (0-24 sessões)

Abandono do tratamento: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não

Motivo do abandono: ( ) recaída ( ) outros. Especificar: \_\_\_\_\_

N.º de dias de tratamento em que ocorreu o abandono: \_\_\_\_

Próxima consulta: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

## FICHA CLÍNICA DE ACOMPANHAMENTO MENSAL

Nome: \_\_\_\_\_

Número de inscrição: \_\_\_\_\_ Caso/computador: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

225. Visita 150 t: \_\_\_\_\_ 1. Sim 2. Não

Data da consulta: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data do início da medicação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data da tentativa: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ N.º de dias da tentativa: \_\_\_\_\_

Desde a última consulta dia \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_, em (n.º de dias) \_\_\_\_\_ dias, fez uso de cigarro? \_\_\_\_\_ 1. Sim. 2. Não

226. Caracteriza um lapso: \_\_\_\_\_ 1. Sim 2. Não

227. Motivo do lapso/recaída (situação envolvida no 1º cigarro): \_\_\_\_\_

228. Recaída: \_\_\_\_\_ 1. Sim Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ dia da tentativa n.º: \_\_\_\_\_ 2. Não

Se não fumou: N.º de dias abstinente \_\_\_\_\_

Se fumou:

N.º de dias fumados \_\_\_\_\_

229. Total: \_\_\_\_\_

N.º de cigarros /dia(média): \_\_\_\_\_

230. N.º de cigarros fumados/dia - Média: \_\_\_\_\_

N.º de cápsulas devolvidas:  
(ver frascos cada 28 dias)

N.º cápsulas sertralina 25 mg \_\_\_\_\_

N.º cápsulas sertralina 50 mg \_\_\_\_\_ / 30 - \_\_\_\_ = \_\_\_\_ dias uso cápsulas

N.º cápsulas bupirona 5 mg \_\_\_\_\_

N.º cápsulas bupirona 10 mg \_\_\_\_\_ / 90 - \_\_\_\_ = \_\_\_\_ / 3 = \_\_\_\_ dias uso cápsulas

N.º de cápsulas dispensadas:

N.º cápsulas sertralina 25 mg \_\_\_\_\_

N.º cápsulas sertralina 50 mg \_\_\_\_\_

N.º cápsulas bupirona 5 mg \_\_\_\_\_

N.º cápsulas bupirona 10 mg \_\_\_\_\_

Observações: \_\_\_\_\_

231. N.º de dias usando as cápsulas: \_\_\_\_\_ (0-90)

Data do início da medicação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

(289) Intercorrências clínicas: Código \_\_\_\_\_ (1-50,88)

Especificar: \_\_\_\_\_

(300) Uso de outros fármacos ou SPA: Código \_\_\_\_\_ (0-20,99)

Especificar: \_\_\_\_\_

232. Sintomas de abstinência: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Fumando

233. Fissura/compulsão: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Fumando

234. Deprimido(a)[triste, desanimado(a)]: \_\_\_\_ 1.Sim 2. Não 3.

235. Eufórico(a) [muito alegre/animado]: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

236. Raiva (irritação, frustração): \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

237. Ansiedade: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

238. Inquietação: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

239. Insônia: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

240. Aumento do apetite: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

241. Dificuldade para concentrar-se: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.

242. Apresentou alguma queixa relacionada ao uso das cápsulas nesse último período? \_\_\_\_

1. Sim 2. Não 3. Não usou cápsulas

243. Enjôo: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Não usou cápsulas
244. Diarréia (fezes amolecidas): \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
245. Falta de apetite: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
246. Insônia: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
247. Sonolência: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
248. Irritação: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
249. Dor de cabeça: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
250. Tontura: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Não usou cápsulas
251. Desconforto digestivo: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
252. Disfunção sexual: \_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
253. Outros: Código \_\_\_ (1-20, 88, 99)  
Especificar: \_\_\_\_\_

254. Medida da pressão arterial: \_\_\_\_/

255. \_\_\_\_mm HG

256. Frequência cardíaca (FC): \_\_\_\_

257. Peso: \_\_\_\_Kg

Realização de terapia comportamental: \_\_\_ (0-24 sessões)

Abandono do tratamento: \_\_\_ 1. Sim 2. Não

Motivo do abandono: ( ) recaída ( ) outros. Especificar: \_\_\_\_\_

N.º de dias de tratamento em que ocorreu o abandono: \_\_\_

Próxima consulta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

## FICHA CLÍNICA DE ACOMPANHAMENTO MENSAL

Nome: \_\_\_\_\_

Número de inscrição: \_\_\_\_\_ Caso/computador: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_

258. Visita 180: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não

Data da consulta: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data do início da medicação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Data da tentativa: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ N.º de dias da tentativa: \_\_\_\_\_

Desde a última consulta dia \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_, em (n.º de dias) \_\_\_\_\_ dias, fez uso de cigarro? \_\_\_\_ 1. Sim. 2. Não

259. Caracteriza um lapso: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não

260. Motivo do lapso/recaída (situação envolvida no 1º cigarro): \_\_\_\_\_

261. Recaída: \_\_\_\_ 1. Sim Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_ dia da tentativa n.º: \_\_\_\_ 2. Não

Se não fumou: N.º de dias abstinente \_\_\_\_\_

Se fumou:

N.º de dias fumados \_\_\_\_\_

262. Total: \_\_\_\_\_

N.º de cigarros /dia(média): \_\_\_\_\_

263. N.º de cigarros fumados/dia - Média: \_\_\_\_\_

264. Sintomas de abstinência: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Fumando

265. Fissura/compulsão: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3. Fumando
266. Deprimido(a)[triste, desanimado(a)]: \_\_\_\_ 1.Sim 2. Não 3. Fumando
267. Eufórico(a) [muito alegre/animado]: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
268. Raiva (irritação, frustração): \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
269. Ansiedade: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
270. Inquietação: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
271. Insônia: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
272. Aumento do apetite: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
273. Dificuldade para concentrar-se: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não 3.
274. Medida da pressão arterial: \_\_\_\_/
275. \_\_\_\_mm HG
276. Frequência cardíaca (FC): \_\_\_\_
277. Peso: \_\_\_\_Kg
290. Intercorrências clínicas: Código \_\_\_\_ (1-50,88)  
Especificar: \_\_\_\_\_
296. Uso de outros fármacos ou SPA: Código \_\_\_\_ (0-20,99)  
Especificar: \_\_\_\_\_
297. N.º de sessões de terapia de grupo: \_\_\_\_ 0 - 24
301. N.º total de dias usando as cápsulas: \_\_\_\_ (0-90)  
Data do início da medicação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_
302. Grupo 1 – de intervenção: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não
303. Grupo 2 – placebo: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não
304. N.º de dias de acompanhamento pós-tentativa: \_\_\_\_ 30 – 210
305. Total de dias fumados: \_\_\_\_ 0 – 210
306. Média final de cigarros fumados por dia: \_\_\_\_ 0 - 90
- Abandono do tratamento: \_\_\_\_ 1. Sim 2. Não
- Motivo do abandono: ( ) recaída ( ) outros. Especificar: \_\_\_\_\_

Próxima consulta: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

ALTA ( )

GRUPO PR ( )

GRUPO EX-FUMANTES ( )

GRUPO DE AÇÃO ( )

AMBULATÓRIO DE DIAGNÓSTICOS E PSICOTERAPIAS

PAM - SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE - PASSO FUNDO – RS

Coordenador- Jorge Luiz Carrão

Terapeutas – Ana L.C. Lang, Denise Spies, Eloisa E.O. Valente

Mestrado Ciências Médicas UFRGS-UPF - Faculdade de Medicina

Sertralina e Buspirona na Cessação do Tabagismo: Ensaio Clínico  
Randomizado em Pacientes Sem Depressão

**GRUPOTERAPIA PARA TABAGISMO N.º \_\_\_\_\_ Terapeuta - \_\_\_\_\_**

## **ANEXO C: Manual de Instrução**

### **MANUAL DE INSTRUÇÃO DA EQUIPE DE PESQUISA MANUAL DE INSTRUÇÃO DO FUMANTE SELECIONADO MANUAL DE INSTRUÇÃO DO FUMANTE EXCLUÍDO DO ESTUDO**

Mestrado de Clínica Médica  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Universidade de Passo Fundo - Faculdade de Medicina

#### **SERTRALINA E BUSPIRONA NA CESSAÇÃO DO TABAGISMO: ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO EM FUMANTES SEM DEPRESSÃO**

### **MANUAL DE INSTRUÇÕES**

Este manual é destinado ao investigador, terapeutas e secretária da equipe do Ambulatório de Diagnósticos e Psicoterapias (Departamento de Dependências Químicas), do Posto de Atendimento Médico (PAM) da Secretaria Municipal de Saúde de Passo Fundo, e também à randomizadora. Ele tem por objetivo auxiliar na padronização, nas decisões em situações específicas, na seleção de pacientes e no trabalho terapêutico, envolvendo 95 fumantes na investigação da eficácia da associação da sertralina/buspirona na abstinência de nicotina, comparada com placebo.

A equipe é formada por um investigador responsável pela pesquisa (médico psiquiatra), uma assistente social e duas psicólogas, uma secretária e uma randomizadora. Você, integrante da equipe, estará participando de um ensaio clínico randomizado, duplo-cego, com um grupo controle, que receberá placebo, e um grupo de intervenção que receberá sertralina + buspirona, durante 12 semanas (3 meses). Você os acompanhará desde a entrevista de avaliação até que se complete 6 meses de tratamento, que incluirá a terapia de grupo, quando será medida a eficácia dessa associação (sertralina+buspirona) na cessação do tabagismo através da taxa de recaída (e abstinência). Esse

estudo poderá trazer alguma contribuição social ao desafio dos fumantes interromperem o seu hábito tabágico.

O seu trabalho será muito importante no desenvolvimento dessa pesquisa, bem como suas observações e experiência clínica com dependentes químicos. É necessário o seu sigilo, relacionado com elementos operativos da investigação, por ex., o cegamento de quem usa medicação ou placebo; o porquê da exclusão do estudo de um determinado indivíduo, etc., e sua discricção para o bom andamento científico do experimento. Esclareça suas dúvidas com o pesquisador responsável.

O fumante que deseja parar de fumar será submetido a uma entrevista de avaliação, a qual poderá ser realizada por um dos componentes da equipe, de acordo com a disponibilidade de cada entrevistador(a) e com o agendamento feito pela secretária. A avaliação será feita individualmente. A sua execução em grupo é indicada devido aos benefícios do trabalho grupal para os pacientes (grupo homogêneo) e pelo fator tempo. *A secretária, sempre, deve informar a todos os pacientes que todo o atendimento será de grupo, desde a 1ª consulta até a última sessão de terapia no 6º mês.*

A avaliação, que faz parte do processo de seleção dos pacientes, seguirá um roteiro determinado por uma FICHA DE DADOS CLÍNICOS, constituída por 56 questões e todas com respostas, exceto algumas que deverão ser assinaladas uma única opção com um X. Por ex.: escolher o estágio de mudança para parar de fumar entre pré-contemplação, contemplação ou ação. As questões de números 43 a 56 deverão ser preenchidas pelo médico da equipe. Elas estão relacionadas com a investigação de patologias clínicas (orgânicas), outras psicopatologias, dados

de exame físico, estado de saúde atual e análise dos critérios de seleção (inclusão e exclusão) de pacientes no estudo atual.

*Todas as folhas deverão conter nome e número dos pacientes.*

Orientações para o adequado preenchimento de cada questão:

*Ao iniciar a entrevista de grupo, sugiro adotar uma atitude empática, semelhante a posição utilizada por G. Edwards<sup>65</sup> na abordagem com alcoolistas, a qual eu entendo ser adequada para todos os dependentes de SPA. Por exemplo, “É muito importante que estejam aqui, desejando fazer algo bom. Conseguir parar de fumar pode ser uma tarefa muito difícil, mas juntos teremos mais chances de sucesso. Esta mudança de comportamento poderá se tornar uma prova para realizar outras conquistas pessoais”... A seqüência poderá ser descobrir o motivo para parar de fumar. A experiência de cada terapeuta ditará o rumo a seguir.*

*A maior parte do questionário terá respostas em números. Por ex.: questão n.º 34: toma bebida alcoólica: \_\_\_ 1. Sim 2. Não; se bebe irá o n.º 1; ou para expressar quantos cigarros o indivíduo fuma por dia (questão n.º14); ou a resposta poderá ser um X para indicar a presença de um evento.*

As questões não citadas, logo a seguir, se deve a razão de sua resposta ser óbvia.

QUESTÕES de n.º1 a 10: elas serão preenchidas pela secretária de acordo com o agendamento e comparecimento dos pacientes, e confirmadas pelo(a) entrevistador(a).

Questão n.º 7: poderá existir somente um entrevistador, quando a avaliação for feita pelo médico desde o seu início. Sempre haverá dois entrevistadores, quando ela for iniciada por outro técnico da equipe.

N.º 11: o item sobre a ocupação refere-se ao trabalho que desenvolve atualmente, o que nem sempre corresponde à profissão.

N.º 17: a pontuação total do Fagerström é de 0 – 10. Ele mede o grau de dependência de nicotina. As suas respostas são bem claras e definidas. A pontuação de cada questão varia de 0 a 3, vinculada a resposta obtida. Por ex.: você fuma o seu 1º cigarro até 5 minutos após acordar (corresponde a 3 pontos), ou após 60 minutos (correspondendo a 0 [zero] ponto). Você fuma em lugares proibidos? Sim (corresponde a 1 ponto) ou não (corresponde a 0 [zero] ponto). E, assim, seguem as outras perguntas dentro da mesma orientação. *Cada paciente terá um questionário. Se você não souber o grau de nicotina da marca de cigarro do paciente, anote o seu nome e verifique o teor de nicotina na lista anexa.*

N.º 18: esta questão envolve o uso de 2 instrumentos: os critérios diagnósticos para Abstinência de Nicotina e Dependência de Nicotina segundo o DSM-IV.

Primeiro responda os critérios diagnósticos para Abstinência de Nicotina. Para a resposta *PRESENTE*, os critérios A, C e D deverão ser assinalados; e o critério B deverá ter 4 ou mais sintomas. Esta será a resposta do item 2 (a) dos critérios para Dependência de Nicotina, o mais importante para caracterizar a síndrome de dependência de nicotina.

Em segundo lugar, para preencher os critérios de Dependência de Nicotina (3 ou mais dos critérios) e definir o grau, especificar se existe

Dependência Fisiológica ou não. Se esta estiver presente, escrever CDF (Com Dependência Fisiológica) ou SDF (Sem Dependência Fisiológica). Esta será a resposta final da questão nº 18 válida para a posterior análise.

N.º 19: a investigação sobre tentativas *sérias* para parar de fumar significa aquelas em que houve um esforço e comprometimento verdadeiro para se abster, evidenciado por uma programação para uma determinada data, presença de sofrimento, causado por forte fissura e outros sintomas de abstinência, e reações de enfrentamento para suportá-la pelo menos por 3 a 7 dias. Saber com o fumante o que ele, realmente, fez para enfrentar os sintomas da falta de nicotina. Seria o contrário de ceder, e fumar, ao perceber o menor desconforto com a falta do cigarro(sem reação de enfrentamento). Neste caso, *não estava na hora de parar ainda, ele “não estava pronto”*. Esta pergunta tenta medir, indiretamente, a motivação para parar de fumar. Pode-se até perguntar-lhe o grau de motivação – a vontade de parar de fumar – que ele apresentava naquela ocasião numa escala de 1 a 10. Será considerada uma tentativa séria para parar de fumar no último ano como requisito para participar do estudo.

Nas questões relacionadas com recaídas anteriores de nºs 21 – 27 a presença dos eventos será assinalada por um X.

As questões nº 29, 30 e 31, para identificar o estágio de mudança para parar de fumar de Prochazka, terão somente uma resposta com X, ou seja, deve ser definida uma única fase: Pré-contemplação, Contemplação ou Ação. Serão incluídos no estudo somente aqueles que estiverem no estágio da Ação (está pronto para parar ou quer parar dentro do próximo mês). Aqueles que estiverem em estágios anteriores poderão receber outro tratamento, mas

não aquele do protocolo. Essa informação, como outras deste questionário, deverão ser omitidas dos pacientes. Esta observação é feita mais para dar compreensão às terapeutas de como será desenvolvido o ensaio clínico. *O investigador responsável determinará, perante os pacientes, aqueles que participarão do estudo e, para aqueles que serão excluídos, orientações serão fornecidas sobre o modo que poderão ser auxiliados pela equipe técnica e a sequência do tratamento.*

Nº 35: O porquê alguém não usa bebida alcoólica não interessa à análise. Mas poderá haver um interesse futuro. No entanto, este dado vai certificar se a resposta da questão 34 foi verdadeira na medida em que existir uma razão razoavelmente sensata. Portanto, a valorização da resposta negativa da questão 34 dependerá da questão 35. O alcoolismo faz parte de um dos critérios de exclusão. Da mesma forma que as questões nº 29, 30 e 31, esta informação será omitida do paciente, e lhe será oferecida outra terapia neste ambulatório pelo pesquisador. Diante de uma resposta negativa convincente, passe para questão nº 40. Caso contrário, continue na questão nº 36.

As questões de nº 36 a 39 constituem o CAGE. Será CAGE positivo se existirem duas ou mais respostas afirmativas, o que excluirá o indivíduo do estudo.

A questão nº 49 tentará identificar, clinicamente, a presença de outra psicopatologia. Serão utilizados os critérios diagnósticos do DSM-IV para o Transtorno Afetivo Bipolar, o Transtorno Depressivo Maior, o Transtorno Distímico e o Transtorno de Ansiedade. A razão dessa investigação se deve a maior frequência dessas patologias estarem associadas com a dependência de

nicotina (DSM-IV). Os indivíduos portadores de uma dessas patologias serão excluídos do estudo. Mesmo que esta questão seja investigada pelo médico da equipe, será oportuno que as terapeutas da equipe registrem sua observação sobre a possível existência de uma psicopatologia, ao realizarem a entrevista de avaliação.

Após a realização da seleção de pacientes, aqueles que preencherem os critérios de inclusão, serão informados sobre o tratamento que será desenvolvido. Destacando que o tratamento por si só, e a própria busca de ajuda do paciente, pode mobilizar o processo de auto-ajuda em cada indivíduo através de diferentes intervenções, a equipe terapêutica terá como recursos a terapia de grupo para modificação comportamental e o uso aleatório de medicações e dos placebos. Estes últimos não têm efeito farmacológico, mas poderão de alguma forma auxiliar na cessação do tabagismo, o que será medido no final do estudo. Os pacientes demonstrarão sua concordância com essa terapêutica assinando o Consentimento Informado.

Os próximos passos além do consentimento informado, serão o estudo piloto, a randomização, o início da terapia de grupo e o uso das medicações e placebos. O médico da equipe fará um acompanhamento mensal dos pacientes, utilizando uma FICHA DE ACOMPANHAMENTO, durante 6 meses. Exceto na primeira semana da data da tentativa, todos os pacientes deverão ser vistos pelo médico para acompanhar melhor a síndrome de abstinência entre os dias 1º e 3º - 1ª consulta de acompanhamento; e no 7º dia – a 2ª consulta de acompanhamento.

O estudo piloto será efetuado com 20 pacientes ( de um n = 95 pacientes em todo o estudo) com objetivo de detectar alguma falha na

metodologia da seleção de pacientes, na randomização e início do tratamento.

Portanto, feita a seleção dos pacientes, passa-se a próxima etapa.

Cegamento e Preparo da Randomização: (Profª Leila)

Alguém que não vai se envolver com os pacientes nem medir desfechos deve preparar a randomização.

Primeiro fazer os kits com o número de cápsulas de placebo para determinado período (um mês) e os kits de tratamentos ativos (sertralina e buspirona) correspondentes. Como terão o mesmo aspecto, separar em caixas devidamente identificadas como contendo placebo ou tratamento ativo. Numerar as embalagens (ou frascos) de 1 a 100.

Cada paciente vai receber um kit de tratamento para um período de tempo estabelecido. Deverá levar o número de cápsulas necessárias até o retorno. Todos os kits terão a mesma aparência, ou seja, um kit será composto de dois frascos contendo X cápsulas de igual aspecto. Cada Kit terá que ser identificado com o nome do paciente e o seu número correspondente a ordem de inclusão no estudo. Quem fornecerá os números dos pacientes? O investigador do projeto fará uma lista dos pacientes selecionados para o estudo, onde consta o seu nome e seu número. O paciente de número 1 (da lista de seleção) corresponderá ao primeiro da lista da randomização, o de número dois será o segundo da lista, o de número três será o terceiro e assim até o centésimo. Portanto, o número do frasco corresponde ao número do caso no estudo com seu respectivo nome, pois para fazer o banco de dados, cada paciente se torna um número e os nomes são abandonados. Assim, os números dos kits não são indicativos de tratamento ativo ou placebo. Mantene-

se a proporção de 1:3 (um tratamento ativo para três tratamentos placebos), para não facilitar a identificação do conteúdo, mesmo sem querer.

Uma farmacêutica que não participa do estudo preparará os Kits para os pacientes, de acordo com a lista da randomização, que será guardada por ela e pela pesquisadora orientadora do estudo.

O kit constará de embalagens separadas e de igual aspecto, contendo ascápsulas de sertralina e buspirona, e os respectivos placebos (mudança em 28/09/01). Haverá 8 tipos de cápsulas:

- cápsula de sertralina 25 mg – para 1º e 2º dia somente
- cápsula igual de placebo – para 1º e 2º dia somente
- cápsula de sertralina 50 mg para 3º dia até completar 12 semanas
- cápsula igual de placebo para 3º dia até completar 12 semanas
- posologia- 1 cápsula por dia por 12 semanas; igualmente 1 cápsula de placebo por 12 semanas.
- cápsula da buspirona 5mg (só para 7 dias)
- cápsula igual de placebo
- posologia dos primeiros 7 dias de tratamento será de 5 mg, 3 vezes por dia; igualmente 1 cápsula de placebo 3 vezes por dia.
- cápsula da buspirona 10mg (para o restante do tratamento)
- cápsula igual de placebo
- posologia- 10 mg, 3 vezes por dia até completar as 12 semanas; igualmente 1 cápsula de placebo 3 vezes por dia.

Será usado um código para digitação dos dados. O tratamento ativo terá o código 1(um). O tratamento com placebo terá o código 0 (zero). O zero e o um usados na lista de randomização corresponde a placebo e tratamento

ativo respectivamente. Ou seja, se o paciente de número 1, da lista de seleção, recebeu 0 na lista, significa que ele deve receber o kit placebo. Se recebeu 1, deve receber o kit com tratamento ativo. A farmacêutica será a única pessoa conhecedora do conteúdo do kit dispensado ao paciente. Simulando uma lista de randomização, ficaria assim:

1 = 0 placebo

2 = 0 placebo

3 = 0 placebo

4 = 1 tratamento ativo

5 = 1 tratamento ativo

6 = 0 placebo

7 = 1 tratamento ativo, e assim por diante.

Listas que existirão:

Lista de controle do investigador (contém os números de registro e nomes do pacientes selecionados)

Lista de randomização (no disquete) da farmacêutica, onde esta anexará ao número da randomização, os números dos pacientes da lista de seleção e seus respectivos nomes, e o código do tratamento ativo ou placebo (0 ou 1).

A única maneira de saber o que o paciente está recebendo será consultando a lista pelo número do frasco (embalagem) de posse da farmacêutica.

Repetindo, a informação – número e nome do paciente - é passada pelo investigador à farmacêutica/randomizadora que rotula o Kit de tratamento ativo ou placebo de acordo com a randomização, e anota na sua lista de

controle (lista da randomização já com o código 1 ou 0 (zero) é acrescida do n.º e o respectivo nome do paciente. Por exemplo, seguindo a simulação da lista de randomização antes citada, o paciente número 1 é tratamento placebo, o n.º 2 é placebo, o n.º 3 idem, e o n.º 4 é ativo e os demais seguirão esta relação 1:3. Nas embalagens irão somente os números de registro e nomes de cada paciente. Logo, só a farmacêutica que fez a etiquetagem saberá o que cada paciente está recebendo. Ela terá a lista para a abertura dos códigos na hora da análise ou se houver alguma intercorrência que exija o conhecimento do grupo do paciente.

Em resumo, o paciente é agendado pela secretária com um dos integrantes da equipe. Ele é avaliado. Será incluído ou excluído do estudo de acordo com os critérios de seleção. Aquele paciente selecionado e que concordar com o estudo, manifestando-se no consentimento informado, terá um número, e este, juntamente com seu nome será passado à randomizadora (farmacêutica) que apenas anotará na lista de randomização se ele receberá o código 1 (tratamento ativo) ou código 0 (placebo). No kit, que já contém as cápsulas de acordo com a lista de randomização (0=placebo ou 1=tratamento ativo), é registrado o nome do paciente

O próprio investigador pegará os kits de acordo com o n.º de pacientes que irão iniciando o tratamento, e lhes entregará para evitar falhas de recebimento das medicações.

**ANEXO C-2****MANUAL DE INSTRUÇÃO DO FUMANTE SELECIONADO**

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE

AMBULATÓRIO DE DIAGNÓSTICOS E PSICOTERAPIAS

PAM

PASSO FUNDO – RS

Mestrado de Clínica Médica

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Universidade de Passo Fundo - Faculdade de Medicina

**SERTRALINA E BUSPIRONA NA CESSAÇÃO DO TABAGISMO: ENSAIO  
CLÍNICO RANDOMIZADO EM FUMANTES SEM DEPRESSÃO**

TRATAMENTO PARA PARAR DE FUMAR

MANUAL DE INSTRUÇÕES DO FUMANTE MOTIVADO

Nome:

Você está determinado(a) a parar de fumar, portanto decidido(a) a realizar uma importante mudança na sua vida ao escolher um futuro com menor sofrimento e sem uma morte prematura, originados pelas graves complicações do cigarro. O seu controle sobre essa doença, que o faz fumar, poderá possibilitar-lhe uma série de outras mudanças em sua vida devido a autoconfiança que você desenvolverá.

O êxito desse tratamento não depende somente de remédios ou da equipe de tratamento, mas muito das suas atitudes em direção ao objetivo de parar com o uso de cigarro, seguindo as orientações que lhe são dadas, não usando quaisquer medicamentos sem levar ao conhecimento do médico responsável por esse tratamento, tomando as cápsulas nos horários indicados

e, principalmente, que você busque dentro de si mesmo todos os recursos que você possui. Nós temos observado em fumantes abstinentes, há mais de oito anos, que esta última orientação é a chave do sucesso que vem naturalmente.

Nesta jornada de tentativa de viver sua vida sem tabaco, você enfrentará 5 desafios:

1º desafio: vencer os primeiros 3 dias sem cigarro.

2º desafio: vencer os primeiros 7 dias sem cigarro.

3º desafio: vencer os primeiros 30 dias sem cigarro.

4º desafio: vencer os primeiros 3 meses sem cigarro.

5º desafio: vencer os primeiros 6 meses sem cigarro.

Depois deste período sem cigarro, você terá recaída somente por bobeira.

Leia esse manual todos os dias do tratamento. E pense se você deve fazer algum registro em “Anotações” sobre o modo como está se sentindo, ou alguma dúvida nesta tentativa de parar de fumar para contar ao seu médico e/ou sua terapeuta.

1ª fase do tratamento: marcar uma data. Você só recebeu esse manual, porque você já tem uma data marcada para fazer a tentativa de parar de fumar – menos de 30 dias.

DATA DA TENTATIVA: \_\_\_\_\_

A sua vinda ao grupo todas as semanas em muito poderá lhe ajudar. Procure não faltar. Se acontecer por uma razão muito importante, avise que não irá e diga o motivo. O telefone é 3161042.

Você poderá ter algum deslize ou lapso (dar uma pitada ou fumar algum cigarro) e até mesmo uma recaída na sua tentativa, mas tente ao

máximo evitá-los. Se eles ocorrerem, não pare o tratamento, mas tente seguir seu plano do 1º dia, seguir tentando parar de fumar, e entre em contato com a sua terapeuta. Registre nas “Anotações” deste manual o dia, a hora do lapso e o motivo. Depois mostre ao médico e a sua terapeuta. Cada minuto de abstinência o(a) deixará mais forte, com maior autoconfiança, para ir em frente.

2ª fase do tratamento: É iniciar o uso das cápsulas 15 dias antes da data marcada para parar, mas seguindo com o cigarro sem culpa.

Você pode iniciar o seu processo de mudança para parar de fumar. Comece a eliminar os *cigarros automáticos* – aqueles que não são por necessidade ou por prazer. Por exemplo: se você fuma 20 cigarros por dia, neste dia fumará 19 cigarros; cada dia tirará 1 cigarro até o dia da tentativa.

As reações mais comuns das cápsulas são: enjôo, diarreia, fezes amolecidas, falta de apetite, insônia, sonolência, irritabilidade, dor de cabeça, tontura e desconforto abdominal (digestivo). Elas são passageiras e de leve intensidade. Mas poderão se tornar muito fortes, até imprevisíveis, se você fizer uso de algum outro remédio que não seja o indicado pelo seu médico ou usar as doses não recomendadas. *Se houver qualquer dúvida não pare de tomar as cápsulas e faça contato imediatamente com a equipe terapêutica.*

Em resumo: do 1º ao 14º dia do tratamento você tomará as cápsulas e seguirá fumando, exceto eliminando aqueles cigarros que usa automaticamente (peça orientação sobre o modo de fazer isso com a terapeuta do seu grupo), sem sentir sintomas fortes da sua falta, até a 3ª fase do tratamento: o 15º dia – o dia da tentativa. Neste dia você não fuma. Utilizar o lema: “ENFRENTAR SEM FUMAR”.

Quais são os sintomas que você poderá sentir pela falta do cigarro?

Forte desejo de fumar (fissura/compulsão), depressão, insônia, irritabilidade, frustração, raiva, ansiedade, dificuldade para concentrar-se, inquietação e aumento do apetite ou ganho de peso.

Se você apresentar esses sintomas, poderá estar sofrendo da síndrome de abstinência da nicotina que é a reação física, do seu corpo, e psicológica, pela falta do cigarro de tabaco. Ela é, geralmente, leve ou moderada, reversível e mais intensa nos primeiros 3 a 7 dias. Não se assuste com ela. É semelhante a alguém que fez uma cirurgia e tem dor no pós-operatório. Isso vai passar.

A sua vinda, todas as semanas, às sessões do grupo para receber orientações de profissionais treinados em tratar esse tipo de problema de saúde será vital para vencer esses momentos difíceis.

Do 1º ao 7º dia da data da tentativa, você deverá visitar o seu médico para reavaliação dos sintomas da abstinência (da falta de nicotina no seu corpo). O mesmo ocorrerá depois mensalmente, início da 4ª fase do tratamento: manter-se sem fumar.

- 1º dia do tratamento
  - cápsula da sertralina 25 mg após o café (ou primeira refeição substancial, por exemplo, o almoço)
  - cápsula da buspirona 5mg antes do café (se você não toma café, tome esta cápsula às 7 ou 8 horas da manhã, mas sempre no mesmo horário), antes do almoço e da janta (3 cápsulas por dia)
  - segue fumando. Tire só 1 *cigarro automático* – aquele que não é por necessidade ou por prazer ( por exemplo: se você fuma

20 cigarros por dia, neste dia fumará 19; cada dia tirará 1 cigarro até o dia da tentativa).

- segue a terapia de grupo
  
- 2º dia do tratamento
  - cápsula da sertralina 25 mg após o café (ou primeira refeição substancial)
  - cápsula da buspirona 5mg antes do café (se você não toma, café tome esta cápsula às 7 ou 8 horas da manhã, mas sempre no mesmo horário), antes do almoço e da janta (3 cápsulas por dia)
  - segue fumando. Tire só 1 *cigarro automático* neste dia.
  - segue a terapia de grupo
  
- 3º dia até o 7º dia
  - cápsula de sertralina 50 mg após o café - 1 cápsula por dia
  - cápsula da buspirona 5mg antes do café (ou 7 ou 8 horas), do almoço e da janta (3 cápsulas por dia)
  - segue fumando. Cada dia tire só 1 *cigarro automático* até o dia da tentativa.
  - segue a terapia de grupo

➤ 8º dia ao 14º dia

- cápsula de sertralina 50 mg após o café - 1 cápsula por dia
- inicia com a cápsula da buspirona 10mg antes do café (ou 7 ou 8 horas), antes do almoço e da janta (3 cápsulas por dia)
- segue fumando. Cada dia tire só 1 *cigarro automático* até o dia da tentativa.
- segue a terapia de grupo

➤ 15º dia

- você pára de fumar – DIA DA TENTATIVA
- segue tomando os 2 tipos de cápsulas
- segue a terapia de grupo

➤ 16º dia ao 22º dia

- do 1º ao 7º dia da sua tentativa: visita ao médico para ver suas dificuldades com a falta do cigarro.
- segue sem fumar e tomando as cápsulas
- segue a terapia de grupo
- 7º dia da tentativa de parar, você já está de parabéns. Compartilhe esse primeiro sabor de vitória com o seu médico e sua terapeuta e, também, com outras pessoas do seu convívio.

➤ 23º dia até 89º dia

- visita mensal ao médico
- segue sem fumar e tomando as cápsulas
- segue a terapia de grupo
- 28º dia – devolva ao médico os frascos das cápsulas usadas
- 56º dia – devolva ao médico os frascos das cápsulas usadas
- 74º dia – devolva ao médico os frascos das cápsulas usadas

➤ 90º dia (3º mês)

- último dia para tomar as cápsulas
- visita mensal ao médico
- segue sem fumar
- devolva ao médico os frascos das cápsulas usadas
- segue a terapia de grupo

➤ 91º dia ao 179º dia (3º ao 6º mês)

- visita mensal ao médico
- segue sem fumar
- segue a terapia de grupo

➤ 180º dia (6º mês)

- segue sem fumar e atento(a) aos truques psicológicos para prevenir a recaída
- último dia do tratamento
- **PARABÉNS! VOCÊ VENCEU UMA ETAPA IMPORTANTE.**

- A PARTIR DE AGORA, TORNE-SE UM COLECIONADOR DE MAIS VITÓRIAS NA SUA VIDA!
- Um forte abraço, Jorge Luiz Carrão.

ANOTAÇÕES:

---

---

---

---

**ANEXO C-3**  
**MANUAL DE INSTRUÇÃO DO FUMANTE EXCLUÍDO DO ESTUDO**

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE  
AMBULATÓRIO DE DIAGNÓSTICOS E PSICOTERAPIAS  
PAM  
PASSO FUNDO – RS

TRATAMENTO PARA PARAR DE FUMAR

MANUAL DE INSTRUÇÕES DO FUMANTE COM COMORBIDADE

Nome:

Você está determinado(a) a parar de fumar, portanto decidido(a) a realizar uma importante mudança na sua vida ao escolher um futuro com menor sofrimento e sem uma morte prematura, originados pelas graves complicações do cigarro. O seu controle sobre essa doença, que o faz fumar, poderá possibilitar-lhe uma série de outras mudanças em sua vida devido a autoconfiança que você desenvolverá.

O êxito desse tratamento não depende somente de remédios ou da equipe de tratamento, mas muito das suas atitudes em direção ao objetivo de parar com o uso de cigarro, seguindo as orientações que lhe são dadas, não usando quaisquer medicamentos sem levar ao conhecimento da equipe de tratamento, tomando os remédios nos horários indicados e, principalmente, que você busque dentro de si mesmo todos os recursos que você possui. Nós temos observado em fumantes abstinente, há mais de oito anos, ex-fumantes, que esta última orientação é a chave do sucesso que vem naturalmente.

Nesta jornada de tentativa de viver sua vida sem tabaco, você enfrentará 5 desafios:

1º desafio: vencer os primeiros 3 dias sem cigarro.

2º desafio: vencer os primeiros 7 dias sem cigarro.

3º desafio: vencer os primeiros 30 dias sem cigarro.

4º desafio: vencer os primeiros 3 meses sem cigarro.

5º desafio: vencer os primeiros 6 meses sem cigarro.

Depois deste período sem cigarro, você terá recaída somente por bobeira.

A sua vinda ao grupo em muito poderá lhe ajudar. Procure não faltar. Se acontecer por uma razão muito importante, avise que não irá e diga o motivo. O telefone é 3161042.

Se você já parou de fumar, veja qual é a fase que você está e vá em frente.

Leia esse manual todos os dias do tratamento. E pense se você deve fazer algum registro nas “Anotações” sobre o modo como está se sentindo, ou alguma dúvida nesta tentativa de parar de fumar, para contar ao seu médico e/ou sua terapeuta.

Qual é a primeira fase? Você deve tratar primeiro, corretamente, o transtorno que foi diagnosticado pelo médico da equipe. Seja ele a ansiedade; a depressão; algum tipo de medo; controlar bem a sua pressão arterial, se você for hipertenso, pois ela pode aumentar ao parar de fumar e impedir o seu objetivo de parar de fumar; controlar bem o seu diabetes; ou qualquer outro problema de saúde constatado na sua avaliação. Faça esse tratamento, mas você pode seguir fumando sem culpa. Essa fase deve durar 30 dias aproximadamente.

Qual é a próxima fase?

2ª fase: marcar uma data.

DATA DA TENTATIVA: \_\_\_\_\_

Você deve marcar uma data para fazer a tentativa de parar de fumar. Siga as orientações da terapeuta do seu grupo e faça a preparação para parar.

3ª fase: é o DIA da tentativa.

Você poderá ter algum deslize ou lapso (dar uma pitada ou fumar algum cigarro) e até mesmo uma recaída na sua tentativa, mas tente ao máximo evitá-los. Se eles ocorrerem, não pare o tratamento, mas tente seguir seu plano do 1º dia, seguir tentando parar de fumar, e entre em contato com a sua terapeuta. Registre nas “Anotações” deste manual o dia, a hora do lapso e o motivo. Depois mostre ao médico e a sua terapeuta. Cada minuto de abstinência o(a) deixará mais forte, com maior autoconfiança, para ir em frente.

Quais são os sintomas que você poderá sentir pela falta do cigarro?

Forte desejo de fumar (fissura/compulsão), depressão, insônia, irritabilidade, frustração, raiva, ansiedade, dificuldade para concentrar-se, inquietação e aumento do apetite ou ganho de peso.

Se você apresentar esses sintomas, poderá estar sofrendo da síndrome de abstinência da nicotina que é a reação física, do seu corpo, e psicológica, pela falta do cigarro de tabaco. Ela é, geralmente, leve ou moderada, reversível e mais intensa nos primeiros 3 a 7 dias. Não se assuste com ela. É semelhante a alguém que fez uma cirurgia e tem dor no pós-operatório. Isso vai passar.

A sua vinda às sessões do grupo para receber orientações de profissionais treinados em tratar esse tipo de problema de saúde será vital para vencer esses momentos difíceis.

Em resumo

- 1º dia - você pára de fumar – DIA DA TENTATIVA
  
- O 7º dia da tentativa de parar é um momento importante do tratamento, você já está de parabéns. Compartilhe esse primeiro sabor de vitória comunicando a sua terapeuta do grupo e, também, com outras pessoas.
  
- 8º dia ao 179º dia
  - segue sem fumar
  - usando a medicação indicada
  - segue a terapia de grupo
  
- 180º dia (6º mês)
  - segue sem fumar e atento(a) aos truques psicológicos para prevenir a recaída
  - último dia do tratamento
  - **PARABÉNS! VOCÊ VENDEU UMA ETAPA IMPORTANTE.**
  - **A PARTIR DE AGORA, TORNE-SE UM COLECIONADOR DE MAIS VITÓRIAS NA SUA VIDA!**
  - Um forte abraço, Jorge Luiz Carrão.

ANOTAÇÕES \_\_\_\_\_

## ANEXO D: Escalas de avaliação

### ESCALAS DE AVALIAÇÃO

Mestrado de Clínica Médica  
 Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
 Universidade de Passo Fundo - Faculdade de Medicina  
 SERTRALINA E BUSPIRONA NA CESSAÇÃO DO TABAGISMO: ENSAIO  
 CLÍNICO RANDOMIZADO EM FUMANTES SEM DEPRESSÃO

#### CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA ABSTINÊNCIA DE NICOTINA (292.0 DSM IV)

Número: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Data da Entrevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

A - Uso diário de nicotina por pelo menos algumas semanas. ( )

B - Cessação abrupta do uso de nicotina, ou redução na quantidade de nicotina usada, seguidas dentro de 24 horas por quatro(ou mais) dos seguintes sinais:

- ( ) (1) humor disfórico ou deprimido
- ( ) (2) insônia
- ( ) (3) irritabilidade, frustração ou raiva
- ( ) (4) ansiedade
- ( ) (5) dificuldade para concentrar-se
- ( ) (6) inquietação
- ( ) (7) frequência cardíaca diminuída
- ( ) (8) aumento do apetite ou ganho de peso

C - Os sintomas no Critério B causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, ocupacional ou outras áreas de funcionamento importantes. ( )

D - Os sintomas não se devem a uma condição médica geral nem são melhor explicados por outro transtorno mental. ( )

Mestrado de Clínica Médica  
 Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
 Universidade de Passo Fundo - Faculdade de Medicina  
 SERTRALINA E BUSPIRONA NA CESSAÇÃO DO TABAGISMO: ENSAIO  
 CLÍNICO RANDOMIZADO EM FUMANTES SEM DEPRESSÃO

CRITÉRIOS PARA DEPENDÊNCIA DE NICOTINA (DSM IV)  
 Questionário 5

Número: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Data da Entrevista: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Um padrão mal-adaptativo de uso de nicotina, levando a prejuízo ou sofrimento clinicamente significativo, manifestado por três(ou mais) dos seguintes critérios, ocorrendo a qualquer momento no mesmo período de 12 meses:

(1) Tolerância, definida por qualquer um dos seguintes aspectos:

(a) uma necessidade de quantidades progressivamente maiores da nicotina para adquirir a intoxicação ou efeito desejado

(b) acentuada redução do efeito com uso continuado da mesma quantidade de nicotina

(2) Abstinência, manifestada por qualquer dos seguintes aspectos:

(a) Síndrome de abstinência característica para a nicotina (consultar os Critérios A e B dos conjuntos de critérios para Abstinência da nicotina específica)

(b) A nicotina (ou uma substância estreitamente relacionada) é consumida para aliviar ou evitar sintomas de abstinência

(3) A nicotina é freqüentemente consumida em maiores quantidades ou por um período mais longo do que o pretendido

(4) Existe um desejo persistente ou esforços mal-sucedidos no sentido de reduzir ou controlar o uso da nicotina

(5) Muito tempo é gasto em atividades necessárias para a obtenção da nicotina (por ex.: sair de casa no meio da noite para adquirir e utilizar tabaco)

(6) Importantes atividades sociais, ocupacionais ou recreativas são abandonadas ou reduzidas em virtude do uso da nicotina

(7) O uso da nicotina continua, apesar da consciência de ter um problema físico ou psicológico persistente ou recorrente que tende a ser causado ou exacerbado pela nicotina (por ex.: uso atual de cigarro, embora o indivíduo reconheça que seu cansaço é induzido por ele, ou que o cigarro agrava sua bronquite crônica e enfisema pulmonar)

Especificar se:

Com Dependência Fisiológica (CDF): presença de item 1 ou

Sem Dependência Fisiológica (SDF): itens 1 e 2 ausentes

Mestrado de Clínica Médica  
 Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
 Universidade de Passo Fundo - Faculdade de Medicina  
 SERTRALINA E BUSPIRONA NA CESSAÇÃO DO TABAGISMO: ENSAIO  
 CLÍNICO RANDOMIZADO EM FUMANTES SEM DEPRESSÃO

ESTÁGIOS DE MUDANÇA DE PARAR DE FUMAR

IDENTIFICADORES CHAVE TERAPIA APROPRIADA

Pré-contemplação	Não quer parar de fumar. (não interessado em parar)	Feedback para ter consciência sobre os problemas do fumar.
Contemplação	Quer parar, mas não no próximo mês.	Identificar barreiras para parar, rever esforços anteriores para parar, para encontrar sucessos, prós e contra de continuar fumando.
Ação	Quer parar dentro do próximo mês ou parou faz menos de um mês (pronto para parar).	Plano para parar (autoajuda); plano para recaída, evitar situações gatilho; considerar reposição de nicotina ou outra medicação.
Manutenção	Parou faz pelo menos um mês.	Cuidar lapsos imediatamente, continuar com reposição de nicotina, usar FRSF (fome, raiva, solidão, fadiga) para analisar fissura/compulsão.
Recaída	Parou e atualmente fuma no padrão antigo.	Identificar o gatilho para recaída, avaliar estágio atual, encorajamento para a ação novamente.

Mestrado de Clínica Médica  
 Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
 Universidade de Passo Fundo - Faculdade de Medicina  
 SERTRALINA E BUSPIRONA NA CESSAÇÃO DO TABAGISMO: ENSAIO  
 CLÍNICO RANDOMIZADO EM FUMANTES SEM DEPRESSÃO

TESTE DE FAGERSTRÖM PARA DEPENDÊNCIA DE NICOTINA

Questionário 3

PERGUNTAS	RESPOSTAS	PONTOS
1. Quanto tempo após acordar você fuma seu 1º cigarro?	Dentro de 5 min Entre 6-30 min Entre 31-60 min Após 60 min	3 ( ) 2 ( ) 1 ( ) 0 ( )
2. Você acha difícil não fumar em lugares onde é proibido por ex., na igreja, biblioteca, cinema, etc...	Sim Não	1 ( ) 0 ( )
3. Qual cigarro do dia traz mais satisfação?	O 1º da manhã Outros	1 ( ) 0 ( )
4. Quantos cigarros de papel você fuma por dia?	< 10 De 11 – 20 De 21-30 > 31	0 ( ) 1 ( ) 2 ( ) 3 ( )
5. Você fuma mais, freqüentemente, pela manhã durante as horas após o acordar do que durante o resto do dia?	Sim Não	1 ( ) 0 ( )
6. Você fuma mesmo quando está doente e passa a maior parte do seu dia na cama?	Sim Não	1 ( ) 0 ( )
GRAU DE DEPENDÊNCIA	TOTAL	( )

> 7 pontos = com DEPENDÊNCIA FISIOLÓGICA OU FÍSICA (CDF)

NOME: \_\_\_\_\_ NÚMERO: \_\_\_\_\_

Critérios para Episódio Depressivo Maior (296.xx)- DSM-IV

- A. Cinco (ou mais) dos seguintes sintomas estiveram presentes durante o mesmo período de 2 semanas e representam uma alteração a partir do funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda do interesse ou prazer.  
 Nota: Não incluir sintomas nitidamente devidos a uma condição médica geral ou alucinações ou delírios incongruentes com o humor.
- (1) humor deprimido na maior parte do dia, quase todos os dias, indicado por relato subjetivo (por ex., sente-se triste ou vazio) ou observação feita por outros (por ex., chora muito). Nota: Em crianças e adolescentes, pode ser humor irritável
  - (2) interesse ou prazer acentuadamente diminuídos por todas ou quase todas as atividades na maior parte do dia, quase todos os dias (indicado por relato subjetivo ou observação feita por outros)
  - (3) perda ou ganho significativo de peso sem estar em dieta (por ex., mais de 5 % do peso corporal em 1 mês), ou diminuição ou aumento do apetite quase todos os dias. Nota: Em crianças, considerar falha em apresentar os ganhos de peso esperados
  - (4) insônia ou hipersonia quase todos os dias
  - (5) agitação ou retardo psicomotor quase todos os dias (observáveis por outros, não meramente sensações subjetivas de inquietação ou de estar mais lento)
  - (6) fadiga ou perda de energia quase todos os dias
  - (7) sentimento de inutilidade ou culpa excessiva ou inadequada (que pode ser delirante), quase todos os dias (não meramente auto-recriminação ou culpa por estar doente)
  - (8) capacidade diminuída de pensar ou concentrar-se, ou indecisão, quase todos os dias (por relato subjetivo ou observação feita por outros)
  - (9) pensamentos de morte recorrentes (não apenas medo de morrer), ideação suicida recorrente sem um plano específico, tentativa de suicídio ou plano específico para cometer suicídio
- B. Os sintomas não satisfazem os critérios para um Episódio Misto (critérios para Episódio Maníaco e Episódio Depressivo Maior).
- C. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.
- D. Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (por e., droga de abuso ou medicamento) ou de uma condição médica geral (por ex., hipotireoidismo).
- E. Os sintomas não são melhor explicados por Luto, ou seja, após a perda de um ente querido, os sintomas persistem por mais de 2 meses ou são caracterizados por acentuado prejuízo funcional, preocupação mórbida com desvalia, ideação suicida, sintomas psicóticos ou retardo psicomotor.

NOME: \_\_\_\_\_ NÚMERO: \_\_\_\_\_

#### Crítérios Diagnósticos para Transtorno Distímico (300.4)

A . Humor deprimido na maior parte do dia, na maioria dos dias, indicado por relato subjetivo ou observação feita por outros, por pelo menos 2 anos. Nota: Em crianças e adolescentes, o humor pode ser irritável, e a duração deve ser de no mínimo 1 ano.

B. Presença, enquanto deprimido, de duas (ou mais) das seguintes características:

- (1) apetite diminuído ou hiperfagia
- (2) insônia ou hipersonia
- (3) baixa energia ou fadiga
- (4) baixa auto-estima
- (5) fraca concentração ou dificuldade em tomar decisões

C. Durante o período de 2 anos (1 ano para crianças ou adolescentes) de perturbação, jamais a pessoa esteve sem os sintomas dos critérios A e B por mais de 2 meses a cada vez.

D. Ausência de Episódio Depressivo Maior durante os primeiros 2 anos de perturbação (1 ano para crianças e adolescentes); isto é, a perturbação não é melhor explicada por um Transtorno Depressivo Maior crônico ou Transtorno Depressivo Maior, Em Remissão Parcial.

Nota: Pode ter ocorrido um Episódio Depressivo Maior anterior, desde que tenha havido remissão completa (ausência de sinais ou sintomas significativos por 2 meses) antes do desenvolvimento do Transtorno Distímico. Além disso, após os 2 anos iniciais (1 ano para crianças e adolescentes) de Transtorno Distímico, pode haver episódios sobrepostos de Transtorno Depressivo Maior e, neste caso, ambos os diagnósticos podem ser dados quando são satisfeitos os critérios para um Episódio Depressivo Maior.

E. Jamais houve um Episódio Maníaco, um Episódio Misto ou um Episódio Hipomaníaco e jamais foram satisfeitos os critérios para Transtorno Ciclotímico.

- F. A perturbação não ocorre exclusivamente durante o curso de um Transtorno Psicótico crônico, como Esquizofrenia ou Transtorno Delirante.
- G. Os sintomas não se devem aos efeitos diretos de uma substância (por ex., uma droga de abuso, medicamento) ou de uma condição médica geral (por ex., hipotireidismo)
- H. Os sintomas causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.

NOME: \_\_\_\_\_ NÚMERO: \_\_\_\_\_

Critérios Diagnósticos para Transtorno Bipolar I, Episódio Mais Recente Maníaco  
(296.4x – DSM-IV)

- A. Atualmente (ou mais recentemente) em Episódio Maníaco
- B. Houve, anteriormente, pelo menos um Episódio Depressivo Maior, Episódio Maníaco ou Episódio Misto.
- C. Os episódios de humor nos critérios A e B não são melhor explicados por Transtorno Esquizoafetivo nem estão sobrepostos a Esquizofrenia, Transtorno Esquizofreniforme, Transtorno Delirante ou Transtorno Psicótico Sem Outra Especificação.

Critérios para Episódio Maníaco

- A. Um período distinto de humor anormal e persistentemente elevado, expansivo ou irritável, durando pelo menos uma semana ( ou qualquer duração, se a hospitalização é necessária).
- B. Durante o período de perturbação do humor, 3 (ou mais ) dos seguintes sintomas persistiram (quatro, se o humor é apenas irritável) e estiverem presentes em um grau significativo:
  - (1) auto-estima inflada ou grandiosidade
  - (2) necessidade de sono diminuída (p. ex., sente-se repousado depois de apenas 3 horas de sono)
  - (3) mais loquaz do que o habitual ou pressão por falar
  - (4) fuga de idéias ou experiência subjetiva de que os pensamentos estão correndo
  - (5) distratibilidade (isto é, a atenção é desviada com excessiva facilidade para estímulos externos insignificantes ou irrelevantes)
  - (6) aumento da atividade dirigida a objetivos ( socialmente, no trabalho, na escola ou sexualmente) ou agitação psicomotora
  - (7) envolvimento excessivo em atividades prazerosas com um alto potencial para conseqüências dolorosas (p. ex., envolvimento em surtos incontidos de compras, indiscrições sexuais ou investimentos financeiros tolos)
- C. Os sintomas não satisfazem os critérios para Episódio Misto.
- D. A perturbação do humor é suficientemente severa para causar prejuízo acentuado no funcionamento ocupacional, nas atividades sociais ou relacionamentos costumeiros com outros, ou para exigir a hospitalização, como um meio de evitar danos a si mesmo e a outros, ou existem aspectos psicóticos.
- E. Os sintomas não se devem aos efeitos fisiológicos de uma substância (p. ex., uma droga de abuso, um medicamento ou outro tratamento) ou de uma condição médica geral ( p. ex., hipotireoidismo).

Nota: Episódios tipo maníacos nitidamente causados por um tratamento antidepressivo somático (por ex., medicamentos, eletroconvulsoterapia, fototerapia) não devem contar para um diagnóstico de Transtorno Bipolar I.

NOME: \_\_\_\_\_ NÚMERO: \_\_\_\_\_

Critérios Diagnósticos para Transtorno de Ansiedade Generalizada (300.02)

- A. Ansiedade e preocupação excessivas (expectativa apreensiva), ocorrendo na maioria dos dias por pelo menos 6 meses, com diversos eventos ou atividades (tais como desempenho escolar ou profissional).
- B. O indivíduo considera difícil controlar a preocupação.
- C. A ansiedade e a preocupação estão associadas com 3 (ou mais) dos seguintes 6 sintomas (com pelo menos alguns deles presentes na maioria dos dias nos últimos seis meses).  
Nota: Apenas um item é exigido para crianças.
- (1) inquietação ou sensação de estar com os nervos à flor da pele
  - (2) fadigabilidade
  - (3) dificuldade de concentrar-se ou sensações de “branco” na mente
  - (4) irritabilidade
  - (5) tensão muscular
  - (6) perturbação do sono (dificuldades em conciliar ou manter o sono, ou sono insatisfatório e inquieto)
- D. O foco da ansiedade ou preocupação não está confinado a aspectos de um transtorno do Eixo I; por ex., a ansiedade ou preocupação não se refere a ter um Ataque de Pânico (como no Transtorno de Pânico), ser embaraçado em público (como na Fobia Social), ser contaminado (como no Transtorno Obsessivo-compulsivo), ficar afastado de casa ou de parentes próximos (como no Transtorno de Ansiedade de Separação), ganhar peso (como na Anorexia Nervosa), ter múltiplas queixas físicas (como no Transtorno de Somatização) ou ter uma doença grave (como na Hipocondria), e a ansiedade ou preocupação não ocorre exclusivamente durante o Transtorno de Estresse Pós-Traumático.
- E. A ansiedade, a preocupação ou os sintomas físicos causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social ou ocupacional ou em outras áreas importantes da vida do indivíduo.
- F. A perturbação não se deve aos efeitos fisiológicos diretos de uma substância (droga de abuso, medicamento) ou de uma condição médica geral (por ex., hipertireoidismo) nem ocorre exclusivamente durante um Transtorno do Humor, Transtorno Psicótico ou Transtorno Invasivo do Desenvolvimento.