



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
UNIDADE ACADÊMICA DE CIÊNCIAS MÉDICAS**

**AISLAN HENRIQUE BEZERRA PINHEIRO
ANA LUIZA MARINHO ROSSONI
LEILA ORIÁ PRADO
SUYANNE NOGUEIRA BARREIRA**

**TRATAMENTO DO TABAGISMO NO BRASIL COM BUPROPIONA
OU VARENICLINA NOS ÚLTIMOS 10 ANOS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

**Campina Grande - PB
Junho, 2015.**

AISLAN HENRIQUE BEZERRA PINHEIRO
ANA LUIZA MARINHO ROSSONI
LEILA ORIÁ PRADO
SUYANNE NOGUEIRA BARREIRA

**TRATAMENTO DO TABAGISMO NO BRASIL COM BUPROPIONA
OU VARENICLINA NOS ÚLTIMOS 10 ANOS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão apresentado à Universidade
Federal de Campina Grande como exigência do curso de
Medicina para obtenção do Título de Médico(a)

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Déborah Rose Galvão Dantas

Campina Grande - PB
Junho, 2015.

Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG

P654t

Pinheiro, Aislan Henrique Bezerra.

Tratamento do tabagismo no Brasil com Bupropiona ou Vareniclina nos últimos 10 anos: uma revisão sistemática / Aislan Henrique Bezerra Pinheiro, Ana Luiza Marinho Rossoni, Leila Oriá Prado, Suyanne Nogueira Barreira. – Campina Grande, 2015.

43 f.; gr.; tab.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, Curso de Medicina, Campina Grande, 2015.

Orientadora: Profa. Déborah Rose Galvão Dantas, Dra.

1.Bupropiona. 2.Vareniclina. 3.Tratamento. 4.Tabagismo. 5.Brasil. I.Rossoni, Ana Luiza Marinho. II.Prado, Leila Oriá. III.Barreira, Suyanne Nogueira. IV.Título.

Dedicamos este trabalho àqueles que, com muito esforço, lutam diariamente contra o vício do tabagismo. A luta é árdua, mas a vitória é compensadora.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos primeiramente a Deus, fonte de todo amor e sabedoria.

Às nossas famílias, por todo apoio prestado durante o curso e por entenderem os momentos em que nos fizemos ausentes.

Aos nossos amigos e amores que nos trazem alegria e leveza nessa vida tão atribulada.

Aos professores do curso de medicina e todos os médicos pelos quais passamos durante a graduação e internato: seus ensinamentos nos fizeram crescer, suas experiências ficarão para sempre registradas em nossos corações.

Aos funcionários do Hospital Universitários Alcides Carneiro: nossa segunda e, muitas vezes, primeira casa.

Por fim, a todos os pacientes que passaram por nossas mãos. Com eles aprendemos a verdadeira arte médica de Hipócrates: “Curar quando possível, aliviar quase sempre, consolar sempre”.

“O que vale na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada. Caminhando e semeando, no fim terás o que colher.”

Cora Coralina

RESUMO

Introdução: O tabagismo é a principal causa de morte prevenível e um dos maiores problemas de saúde pública atualmente no mundo. Mais de cinquenta doenças crônicas e graves são relacionadas ao tabagismo, destacando-se as quatro maiores causas de morte no mundo: doenças cardíacas, cerebrovasculares, câncer e doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). O tratamento medicamentoso atualmente utilizado para o tabagismo no Brasil e no mundo inclui terapia nicotínica de substituição e medicamentos não nicotínicos, entre eles a bupropiona e a vareniclina, ambos de introdução recente no Brasil. **Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática sobre o tratamento do tabagismo com bupropiona ou vareniclina em terapia isolada ou combinada no Brasil nos últimos 10 anos. **Material e Métodos:** A pesquisa foi realizada com estudos em língua portuguesa, inglesa ou espanhola nos últimos 10 anos, do tipo Ensaio Clínico, obtidos nos bancos de dados das bibliotecas virtuais SciELO, MEDLINE, PubMed e LILACS, sendo utilizados os seguintes descritores: “tabagismo”, “tratamento”, “Brasil”, “bupropiona” ou “vareniclina” em português e seus correspondentes em inglês. **Resultados:** Foram encontrados 87, 13, 25 e 10 trabalhos respectivamente, nos bancos de dados supracitados, sendo selecionados seis artigos que atendiam aos critérios de inclusão. **Conclusão:** Através da análise dos dados, concluiu-se que a bupropiona mostrou-se mais eficaz quando prescrita isoladamente, em contraposição à terapia combinada, seja a curto ou longo prazo. Com relação à vareniclina, esta mostrou-se mais eficaz em associação com outras drogas, e a longo prazo, mais eficaz do que a maioria dos estudos que empregavam a bupropiona isolada ou combinada. Em apenas um estudo, a bupropiona isolada mostrou-se superior em eficácia. Com relação à manutenção da abstinência, as mulheres pareceram ser mais bem sucedidas do que os homens. São necessários no Brasil mais estudos que abordem o tema por meio de uma metodologia uniforme.

Palavras-chave: Bupropiona; Vareniclina; Tratamento; Tabagismo; Brasil.

ABSTRACT

Background: Smoking is the leading preventable cause of death and one of the biggest public health problems in the world nowadays. Over fifty chronic and serious diseases are related to smoking, highlighting the four major causes of death in the world: heart disease, stroke, cancer and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Drug treatment currently used for smoking in Brazil and worldwide include nicotine replacement therapy and not nicotinic medications, including bupropion and varenicline, both recently introduced in Brazil. **Objective:** To perform a systematic review of smoking cessation with bupropion or varenicline as an isolated or combined therapy in Brazil in the last 10 years. **Methods:** The survey was conducted with Clinical Trial studies in Portuguese, English or Spanish in the last 10 years, obtained in the database of virtual libraries SciELO, MEDLINE, PubMed and LILACS. The following descriptors were used: "smoking", "treatment", "Brazil", "bupropion" or "varenicline" in Portuguese and their counterparts in English. **Results:** We found 87, 13, 25 and 10 studies respectively, on the banks of the afore mentioned data, and selected six articles that met the inclusion criteria. **Conclusion:** Among the six studies evaluated, bupropion prescribed as the only therapy was more effective, whether short or long term, compared to combined therapy. Only at the end of one year, varenicline was superior to bupropion isolated in most of the studies. Even though, in one study, bupropion showed to be more effective. Varenicline was slightly more effective when used in combination with other drugs, including bupropion, than when used alone. Females seemed to be more successful to keep in abstinence than males. In Brazil, there are needed more studies that adress this issue using a patternized method.

Keywords: Bupropion; Varenicline; Treatment; Smoking; Brazil.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BUP	Bupropiona
CID	Classificação Internacional de Doenças
CO	Monóxido de carbono
COex	Monóxido de carbono expirado
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HIS	<i>Heaviness of Smoking Index</i>
ISRS	Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina
Mg	Miligramas
OMS	Organização Mundial de Saúde
Ppm	Partes por milhão
QTF	Questionário de Tolerância de Fagerström
Rename	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
TFDN	Teste de Fagertröm para Dependência à Nicotina
TRN	Terapia de Reposição de Nicotina
TCC	Terapia Cognitivo Comportamental
VAR	Vareniclina

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. OBJETIVOS	13
2.1. PRINCIPAL	13
2.2. SECUNDÁRIO	13
3. REFERENCIAL TEÓRICO	14
3.1. HISTÓRICO	14
3.2. DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA	15
3.3. COMPOSIÇÃO DO CIGARRO	16
3.4. A NICOTINA	16
3.5. DOENÇAS RELACIONADAS AO TABAGISMO	17
3.6. AVALIAÇÃO DO GRAU DE DEPENDÊNCIA	19
3.6.1. Índice de Fagerström	19
3.6.2. Monóxido de Carbono expirado e Cotinina	21
3.7. MODALIDADES DO TRATAMENTO	22
3.7.1 Intervenções Psicossociais	22
3.7.2 Terapia Cognitivo Comportamental	23
3.7.3 Tratamento Farmacológico	24
3.7.3.1 Terapia de reposição de Nicotina (TRN)	24
3.7.3.2 Bupropiona	24
3.7.3.3 Vareniclina	26
4. METODOLOGIA	27
4.1 ANÁLISE DE DADOS	27
5. RESULTADOS	28
6. DISCUSSÃO	33
7. CONCLUSÃO	37
REFERÊNCIAS	39
APÊNDICE A – Artigo Científico	45
ANEXO A – Comprovante de Recebimento do Artigo Científico	61

1. INTRODUÇÃO

O tabagismo é considerado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a principal causa de morte prevenível e um dos maiores problemas de saúde pública atualmente, sendo responsável por quase seis milhões de óbitos anuais no mundo e por perdas econômicas avaliadas em mais de meio bilhão de dólares (OMS, 2013). Em 2030 poderá alcançar oito milhões de mortes ao ano, sendo metade delas em indivíduos em idade produtiva (OMS, 2011).

No Brasil, a Pesquisa Nacional de Saúde de 2013 produzida pelo IBGE, investigou o uso de tabaco em pessoas de 18 anos ou mais de idade e evidenciou dados preocupantes: a prevalência de usuários de produtos derivados de tabaco, fumado ou não fumado, de uso diário ou ocasional, perfazia àquela época 15% da população, o equivalente a 21,9 milhões de pessoas. Os usuários situavam-se mais na área rural (17,4%) que na urbana (14,6%), e os homens apresentavam-se em um percentual mais elevado (19,2%) quando comparado às mulheres (11,2%) (IBGE, 2014).

Com relação aos que pararam de fumar há menos de 12 meses, 51,1% haviam feito tentativas para parar, sendo maior a parcela de mulheres (55,9%) do que de homens (47,9%). Entre os que tentaram parar, 73,1% realizaram tratamento com acompanhamento de profissional de saúde (IBGE, 2014).

O cigarro e outras formas de tabaco são capazes de levar à dependência por ação da nicotina, que atua na liberação de dopamina e noradrenalina, induzindo euforia e sensação de bem-estar. A nicotina possui ação similar às de outras drogas, como a heroína e a cocaína (BRASIL, 2007; MARQUES *et al.*, 2010).

A dependência da nicotina pode ser desmembrada em três componentes: dependência física, dependência psicológica e condicionamentos a fumar; que se inter-relacionam (MEIRELES; GONÇALVES, 2007).

A dependência física é a necessidade orgânica que o fumante apresenta, caracterizada pelos aspectos: compulsão, tolerância e síndrome de abstinência. A dependência psicológica é a necessidade de utilizar o cigarro com o intuito de avaliar suas tensões como angústia, ansiedade, tristeza, medo, estresse. O condicionamento a fumar caracteriza-se pelas associações que o fumante faz em situações corriqueiras, ao incorporar automaticamente o cigarro em momentos como tomar café, assistir televisão, ingerir bebidas alcoólicas, dirigir e

antes de iniciar uma tarefa que exija concentração; muitas vezes sem se dar conta de que está fumando (MEIRELES; GONÇALVES, 2007).

Quando o grau de dependência da nicotina atinge níveis expressivos, a cessação do tabagismo, via de regra, torna-se pouco provável (REICHERT, 2007). Dentre as possibilidades para auxiliar no processo de cessação tabágica encontram-se a abordagem da terapia cognitivo-comportamental (TCC), a farmacoterapia, o acompanhamento clínico, os grupos terapêuticos e o apoio da família (ECHER, 2008).

O apoio medicamentoso representa um recurso valioso, durante um período determinado, ajudando a melhorar a qualidade de vida, ao amenizar os sintomas desagradáveis da síndrome de abstinência (REICHERT, 2007). É importante salientar que a cessação do tabagismo é um processo, mais que um evento específico; ele se inicia com a decisão de parar de fumar e só termina com a abstinência mantida por longo período (VIEGAS, 2007).

As atuais terapias medicamentosas de combate ao tabagismo no mundo incluem nicotina para substituição, bupropiona (BUP) e vareniclina (VAR), esses dois últimos, antidepressivos. Outras drogas como a clonidina (bloqueador adrenérgico central) e nortriptilina (antidepressivo), são consideradas alternativas de segunda linha por não terem a mesma eficácia e segurança que os demais (SILVA *et al.*, 2012).

A terapia substitutiva com nicotina, por vias respiratória, bucal ou transdérmica, atua no combate aos sintomas da abstinência, auxiliando os fumantes a resistirem a um novo consumo de cigarros. Em revisão sistemática na Biblioteca Virtual Cochrane com 150 estudos, houve benefício no controle da abstinência por pelo menos seis meses, quando comparada ao uso de placebo ou não tratamento. Observou-se ordem decrescente de benefício com as seguintes formas farmacêuticas: aerossol nasal, nicotina inalada, comprimido ou pastilha sublingual, adesivos cutâneos e goma de mascar (STEAD *et al.*, 2012).

A bupropiona é um antidepressivo considerado de primeira escolha no tratamento do tabagismo, atuando de forma dopaminérgica e simulando no organismo a ação da nicotina, reduzindo os sintomas da Síndrome de Abstinência (BRASIL, 2008). É segura e eficaz, sendo maior sua eficácia quando em sinergismo com a terapia de substituição de nicotina, por ação em diferentes mecanismos (STEAD *et al.*, 2012). Foi introduzida pelo Ministério da Saúde como terapêutica de primeira linha no tratamento de combate ao tabagismo em 2004, pela Portaria n. 442 de 13 de agosto de 2004 (BRASIL, 2004).

O tratamento com vareniclina foi introduzido no Brasil em 2007, atuando como agonista parcial e seletivo do receptor nicotínico de acetilcolina, imitando os efeitos da

nicotina. Ao mesmo tempo, ao ocupar parcialmente os receptores, o fármaco produz o efeito de antagonista parcial, reduzindo a satisfação de fumar, sendo o primeiro medicamento que promove esse duplo efeito e promovendo maior motivação do paciente para a cessação (SILVA *et al.*, 2012).

Estudo brasileiro avaliou o custo médio para tratamento do tabagismo, utilizando como referência valores médios praticados no Rio de Janeiro, em dezembro de 2007 onde a bupropiona, em apresentação genérica, apresentou o custo mais baixo, R\$ 328,72, enquanto a vareniclina apresentou o custo mais elevado, R\$ 954,04 para 12 semanas de tratamento (MENDES, 2013).

Sobre antidepressivos como medicamentos antitabagismo, Hughes e colaboradores (2014) sugerem que a bupropiona seria menos eficaz do que a vareniclina, mas seriam necessárias mais pesquisas para confirmar esse achado.

Em um estudo controlado randomizado Joremy e colaboradores (2006) compararam vareniclina a placebo e bupropiona de liberação sustentada, administrados a 1027 adultos fumantes, junto com sessão semanal de aconselhamento; produzindo abstinência em curto prazo de 43,9% dos participantes do grupo de vareniclina em comparação com 17,6% no grupo placebo e 29,8% no grupo de bupropiona.

No Brasil, foram incluídos cloridrato de bupropiona, em comprimidos, e nicotina, sob as formas de goma de mascar e adesivo transdérmico, na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) 2006, como terapêuticas de primeira linha no tratamento de combate ao tabagismo (WANNMACHER, 2007).

Apesar da relevância deste tema, não existe número significativo de ensaios clínicos que avaliem a perspectiva brasileira sobre o tratamento do tabagismo. Não foram encontrados nos bancos de dados pesquisados, até a presente data, artigos de Revisão Sistemática sobre este assunto.

2. OBJETIVOS

2.1. PRINCIPAL

Realizar uma revisão sistemática sobre o tratamento do tabagismo com bupropiona ou vareniclina em terapia isolada ou combinada com métodos farmacológicos ou não farmacológicos no Brasil nos últimos 10 anos.

2.2. SECUNDÁRIOS

Avaliar a eficácia do tratamento do tabagismo com bupropiona ou vareniclina em terapia isolada ou combinada;

Observar a eficácia da abstenção por sexo dos usuários.

3. REFERENCIAL TEÓRICO

3.1. HISTÓRICO

O mundo ocidental entrou em contato com o tabaco na época em que Cristóvão Colombo chegou à América no ano de 1492, através dos índios locais que colocavam folhas secas dessa planta nas suas flechas. Há relatos que um marujo da frota colombiana inalou tabaco envolvido em folhas secas de milho, imitando alguns nativos de Cuba, se tornando um dos primeiros europeus tabagistas (ARAÚJO, 2012a). No século XVI, já havia no Brasil plantações de tabaco de colonos portugueses, que exportavam parte da produção para a Europa.

Na época do Brasil colonial, a lavoura de tabaco chegou a ocupar o segundo lugar de produção, perdendo apenas para o açúcar. O fumo em rolo também era levado para a África e trocado por mão de obra escrava. Nessa época, o tabaco geralmente era consumido em cachimbos ou até enrolado em forma de charutos (ARAÚJO, 2012a).

O grande impulso para o aumento do número de tabagistas se deu na época da Revolução Industrial na Inglaterra no século XVIII, quando a produção acelerada barateou os custos dos cigarros. O tabaco juntamente com o álcool, se tornaram formas de aliviar o cansaço de um grande número de indivíduos das grandes cidades, que tinham diariamente longas e estressantes horas de trabalho nas fábricas.

Um importante impulso ocorreu no século XIX quando a primeira máquina de fabricação de cigarros foi inventada (BOEIRA, 2006). Na época da I Guerra Mundial, o cigarro foi ofertado aos soldados nos campos de guerra, juntamente com munição e comida, mostrando toda a sua importância nesse período histórico (ARAÚJO, 2012a).

No século XX, o consumo de tabaco em forma de cigarro industrializado ficou maior do que as outras formas de consumo (ARAÚJO, 2012a), tendo James Buchanan Duke, na década de 1950, como um dos pioneiros na distribuição e comercialização em todos os continentes (LOTUFO, 2014).

Ocorreu uma grande propaganda a favor do cigarro nessa época, quando os atores de cinema passaram a consumir esse produto durante os filmes. A partir dos anos 60, ocorreu um aumento do consumo por parte das mulheres em meio às novas conquistas de mais direitos pelas mesmas (ARAÚJO, 2012a).

Em 1993 o tabagismo foi incluído pela OMS na Classificação Internacional de Doenças (CID). A dependência do tabaco deve ter como característica a presença de sintomas cognitivos, comportamentais e fisiológicos que mostrem que o usuário continua com o hábito de fumar mesmo reconhecendo os problemas relacionados a ele (NUNES *et al.*, 2011).

3.2. DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

O tabagismo é definido como uma doença de caráter crônico de dependência à nicotina, que comumente é iniciada na adolescência. No início, o consumo pode ser apenas casual, entretanto com tempo, pode ser estabelecida a dependência em vários graus de intensidade, não sendo possível determinar com exatidão o prazo para que tal evento ocorra (SILVA, 2012).

Podemos determinar o tabagismo como uma epidemia construída por um intenso comércio que acaba aumentando o seu consumo. Várias estratégias contribuem para tal, como por exemplo: propaganda, baixo custo dos produtos, fácil acesso e mercado ilegal diminuindo ainda mais os custos dos produtos. O tabagismo tem uma tendência a se concentrar em pessoas com menor escolaridade e em jovens (BRASIL, 2007).

O vício muitas vezes faz com que parte da renda de muitas famílias seja destinada ao consumo de cigarro. Além disso, as doenças causadas pelo consumo de tabaco podem levar a doenças incapacitantes, o que acarreta em perda da produtividade dos indivíduos afetados. Dessa forma, a não ser que os usuários interrompam o consumo, a pobreza e o tabaco acabam se tornando um ciclo vicioso (BRASIL, 2007).

Apesar da diminuição do tabagismo no país nas últimas duas décadas, foi observada uma menor redução entre as mulheres do que entre os homens. Também foi visto que há um maior número de fumantes entre a população de menor renda e escolaridade. Um dado alarmante é que ainda há um elevado número de jovem experimentando e fazendo uso regular de tabaco (CAVALCANTE, 2012).

Podemos citar como indicadores de tabagismo: prevalência entre adultos, experimentação e uso regular do tabaco pela população jovem, tabagismo passivo, doenças e mortes relacionadas ao tabaco. O tabaco pode ser consumido fumado como: cigarros,

charutos, cigarrilhas, cachimbo, narguilé, etc. O tabaco também pode ser mascado, como o fumo de rolo e até aspirado (CAVALCANTE, 2012).

3.3. COMPOSIÇÃO DO CIGARRO

No momento em que ocorre a combustão do cigarro, são formadas duas correntes de fumaça. Uma dessas é a primária, que é aquela aspirada pelo fumante, penetrando na cavidade bucal e nas vias aéreas. A outra é a secundária, sendo esta, a que sai da ponta incandescente do cigarro, atingindo o meio ambiente. Apesar de essas duas correntes terem a mesma constituição, a secundária é composta por um maior teor de toxicidade (SILVA, 2012).

A fumaça do cigarro é composta por várias substâncias. Estima-se que das 4720 exaladas, 60 possuem atividade cancerígena. Destas, os principais componentes da combustão do tabaco são: nicotina, alcatrão e monóxido de carbono (CO). A nicotina é a mais conhecida dessas substâncias (MIRRA *et al.*, 2011).

3.4. A NICOTINA

A nicotina é um alcaloide que está presente nas folhas do tabaco (NUNES *et al.*, 2011). Sua ação farmacológica se dá com a ligação aos receptores colinérgicos nicotínicos, que são pentâmeros compostos por diferentes combinações de cadeias de polipeptídeos (α e β), presentes nos gânglios autonômicos, na junção neuromuscular e sistema nervoso central. As combinações de polipeptídeos ficam dispostas na membrana celular e assim formando um canal iônico. Quando a nicotina se liga aos receptores colinérgicos ocorrem alterações conformacionais e abertura dos canais, promovendo influxo de cátions (Na^+ e Ca^{2+}). Ocorre um aumento da liberação de vários neurotransmissores devido à estimulação nicotínica desses receptores (PLANETA; CRUZ, 2003). A liberação da dopamina ativada pela nicotina é responsável pela sensação de gratificação ou prazer (ARAÚJO, 2012b).

A absorção da nicotina ocorre pelos alvéolos e pela mucosa oral. Fumantes que não tragam absorvem de 22% a 42% da nicotina contra 70% a 90% dos que tragam. A meia-vida

da nicotina é de, aproximadamente, duas horas. Fumantes regulares consomem de 10 a 61 mg de nicotina/dia (REICHERT, 2011).

Quando inalada, nicotina é transportada de maneira rápida para os pulmões, coração e cérebro, alcançando então um efeito de prazer quase imediato em quem a consome (ARAÚJO, 2012b). A nicotina pode se assemelhar a drogas como heroína e cocaína quando se diz respeito ao nível de dependência que causa nos usuários (BRASIL, 2007; MARQUES *et al.*, 2010).

O *craving* ou fissura que a nicotina provoca nada mais é que o impulso que o indivíduo tem em fazer uso dessa substância e a tendência a usar uma quantidade cada vez maior para atingir o efeito desejado. Quando o tabagista interrompe o fumo, acaba tendo sintomas típicos de abstinência, que incluem pelo menos quatro dos seguintes sintomas: humor disfórico ou deprimido; insônia; irritabilidade; ansiedade; dificuldade de concentração; inquietação ou impaciência; bradicardia; aumento do apetite ou ganho de peso (NUNES *et al.*, 2011).

Sugere-se que não apenas fatores biológicos influenciam na dependência de nicotina, mas também fatores psicossociais e genéticos. Também foi visto que o cérebro dos jovens está mais vulnerável a nicotina devido a sua imaturidade, passando de fumantes ocasionais a diários (ARAÚJO, 2012b).

Foi demonstrado que nas mulheres o metabolismo da nicotina é mais lento, o que pode ser explicado pelas diferenças genéticas, se comparadas aos homens. Em geral, as mulheres consomem cigarros com menores teores de nicotina, entretanto elas acabam consumindo um número maior de cigarros e tragando a fumaça com mais profundidade.

A síndrome de abstinência é mais forte nas mulheres e estas tem mais recaídas. É comum que elas usem o cigarro para controlar o peso (REICHERT, 2011). Gestantes que permanecem com hábitos tabágicos mesmo durante a gravidez fazem com que o feto possa ser considerado um fumante em atividade (LEOPÉRCIO; GIGLIOTTI, 2004).

3.5. DOENÇAS RELACIONADAS AO TABAGISMO

O hábito de fumar é responsável por um grande número de doenças e mortes. Ao comparar a mortalidade geral, sabemos que esta é duas vezes maior em fumantes do que em

não fumantes. O tabagismo é então a mais importante causa de mortalidade precoce mundial (NUNES; CASTRO; CASTRO 2011).

O tabagismo é fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, pulmonares, gastrointestinais, endocrinológicas e neoplasias (REICHERT, 2011). Dentre essas, podemos citar: infarto do miocárdio (45%), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) (85%), doença cerebrovascular (25%) e câncer em geral (30%). Dos tipos de câncer causados pelo tabagismo, o mais prevalente sem dúvidas é o de pulmão, que em 90% das vezes é causado pelo hábito de fumar (BRASIL, 2007). Outros tipos de câncer que podem ser causados pelo hábito de fumar são de orofaringe, bexiga, pâncreas, laringe, esôfago, cólon e colo do útero. Pessoas que inalam a fumaça de maneira passiva também tem risco aumentado de câncer de pulmão (NUNES; CASTRO; CASTRO, 2011). Doenças como diabetes e hipertensão arterial são pioradas pelo fumo e também ocorre um aumento dos casos de morte em indivíduos tabagistas que possuem tuberculose (BRASIL, 2007).

O câncer de pulmão é uma das comorbidades mais comuns relacionadas ao tabagismo. Este tipo de câncer tem uma grande incidência e mortalidade entre a população mundial. As alterações celulares causadas pelo cigarro tem origem em fatores genéticos e moleculares. Sendo assim, anormalidades genéticas acabam por influenciar a resposta do indivíduo a doença. Sabe-se que a incidência entre homens está tendendo à estabilidade, entretanto, o número de mulheres fumantes está em ascensão. Desta forma, o risco de câncer de pulmão tenderá a ser igual entre homens e mulheres (MIRRA, 2007; NASCIMENTO, 2012).

O fumante passivo também tem risco aumentado de desenvolver câncer de pulmão em comparação com aqueles que não estão expostos (MIRRA, 2007; NASCIMENTO, 2012). O risco aumenta com um maior número de cigarros fumados ao dia e com a maior duração desse hábito (WANG; SAMET, 1997).

Com relação à DPOC, o risco se intensifica à medida que aumenta o período de exposição ao tabaco. Em geral, a sintomatologia inicia-se em torno dos 40 anos de idade. Ocorre uma obstrução do fluxo aéreo crônico que não é reversível em sua totalidade. Nessa doença há uma relação direta com a fumaça do cigarro, que causa uma resposta inflamatória com destruição da arquitetura pulmonar. Para realizar o diagnóstico é feito um exame de sopro chamado espirometria (REICHERT, 2011).

A prevalência de asma em usuários de tabaco é significativa. Foi mostrado que a perda de função pulmonar foi maior entre os tabagistas, independente do sexo. Aqueles que pararam de fumar tiveram um declínio menor da função pulmonar. Os asmáticos que fumam tendem a ser internados com uma maior frequência (REICHERT, 2011).

3.6. AVALIAÇÃO DO GRAU DE DEPENDÊNCIA

Dispor de uma medida válida da dependência tabágica é essencial tanto para fins de acompanhamento de tratamento como para investigação epidemiológica. Nos últimos anos, instrumentos para o rastreamento da dependência à nicotina tornaram-se importantes ferramentas de pesquisa (HALTY *et al.*, 2002).

Idealmente, estes instrumentos devem fornecer medidas acuradas, reprodutíveis e relevantes. Seu uso provê melhor registro de informações, especialmente em instalações com alta rotatividade da equipe de profissionais. Tais instrumentos também permitem a comparação de resultados de avaliações semelhantes e minimizam o efeito de fatores subjetivos no processo de coleta e registro de dados (MENESES-GAYA *et al.*, 2009).

3.6.1. Índice de Fagerström

Um dos primeiros instrumentos desenvolvidos para avaliar a dependência à nicotina foi o *Fagerström Tolerance Questionnaire* (QTF - Questionário de Tolerância de Fagerström), criado em 1978, constituído de oito questões (HEATHERTON *et al.*, 1991).

“Um estudo posterior sugeriu um índice denominado *heaviness of smoking index* (HSI - Índice do Peso de Fumar), resultante da combinação das medidas relacionadas ao tempo para consumir o primeiro cigarro do dia e o consumo médio diário de cigarros. O índice HSI foi considerado na revisão do QTF, levando à versão de seis perguntas conhecida como o *Fagerström test for nicotine dependence* (TFDN, teste de Fagerström para a dependência à nicotina), que é amplamente utilizado na avaliação da dependência à nicotina.” (REICHERT, *et al.*, 2008, p.848)

O TFDN foi inicialmente desenvolvido para determinar se a terapia de reposição de nicotina era necessária ao tratamento de síndrome de abstinência e também porque o QTF

tinha significativas desvantagens psicométricas, tais como consistência interna inaceitável, pouca validade de critério e estrutura multifatorial (MENESES-GAYA *et al.*, 2009).

O TFDN então composto por seis das perguntas originais (Quadro 1), tendo sido eliminadas as perguntas referentes à taxa de nicotina e à inalação, é facilmente entendido e rapidamente aplicado. Sendo assim reflexo fiel do comportamento frente ao fumo, independentemente das interpretações pessoais (FERREIRA *et al.*, 2009).

Quadro 1 - Teste de Fagerström para a dependência à nicotina.

<p>1. Quanto tempo após acordar você fuma seu primeiro cigarro? (3) nos primeiros 5 minutos (2) de 6 a 30 minutos (1) de 31 a 60 minutos (0) mais de 60 minutos</p> <p>2. Você acha difícil não fumar em lugares proibidos? (como igrejas, bibliotecas, etc.) (1) sim (0) não</p> <p>3. Qual o cigarro do dia que traz mais satisfação (ou que mais detestaria deixar de fumar)? (1) o 1º da manhã (0) os outros</p> <p>4. Quantos cigarros você fuma por dia? (0) menos de 10 (1) 11-20 (2) 21-30 (3) mais de 31</p> <p>5. Você fuma mais frequentemente pela manhã (ou nas 1ª horas do dia) que no resto do dia? (1) sim (0) não</p> <p>6. Você fuma mesmo doente, quando precisa ficar acamado a maior parte do tempo? (1) sim (0) não</p>
<p>Total: 0-2 = muito baixa; 3-4 = baixa; 5 = média; 6-7 = elevada; 8-10 = muito elevada</p>

Fonte: FERREIRA *et al.*, 2009.

De acordo com a soma de pontos obtidos com as respostas referentes às seis perguntas do Questionário de Fagerström, classificou-se a dependência nicotínica em cinco graus: muito baixa, baixa, média, elevada e muito elevada. O escore total varia de 0 a 10. Uma soma acima de seis pontos indica que, provavelmente, o paciente terá desconforto significativo (Síndrome de Abstinência) ao deixar de fumar (REICHERT *et al.*, 2008).

Para Halty e colaboradores (2002), pode-se salientar da aplicação do Teste de Fagerström para a dependência da nicotina que: a pergunta n. 1, que se refere ao tempo de fumar o primeiro cigarro após acordar, é uma das duas perguntas mais importantes e avalia

quão rápido o fumante precisa de um cigarro pela manhã, revelando a intensidade da “fissura” (episódios transitórios de desejo imperioso de fumar).

A nicotina tem vida média relativamente curta, os fumantes dependentes terão, ao acordar, baixo nível sérico dela e experimentarão sintomas de abstinência se não fumarem rapidamente seu primeiro cigarro do dia. Ou seja, essa pergunta, teoricamente, seria um preditor poderoso da dependência nicotínica. A avaliação da pergunta n. 2, que se refere ao comportamento do fumante nos lugares onde o fumo é proibido, é complicada, já que cada vez existem mais leis que proíbem o fumo em diferentes locais (HALTY *et al.*, 2002).

Muitos fumam intensamente antes de entrar (carregam-se de nicotina) e, como consequência, expressam não ter dificuldade não fumar em locais de proibição. Esta pergunta e a n. 3, que se refere ao cigarro que traz maior satisfação, necessitam de certa introspecção para ser respondidas e poderiam ser mais importantes como indicadores comportamentais (HALTY *et al.*, 2002).

Quanto à pergunta n. 4, sobre o consumo diário de cigarros, trata-se da segunda das duas perguntas mais importantes do TFDN e mede a quantidade de nicotina à qual o indivíduo se tornou dependente. A pergunta n. 5, que trata de fumar mais pela manhã do que no restante do dia, é uma das três que avaliam o assunto fumo matinal. A pergunta n. 6, que se refere ao fumar ainda que doente, faria parte da apreciação do assunto consumo de cigarros (HALTY *et al.*, 2002).

3.6.2. Monóxido de Carbono expirado e Cotinina

Existem também outros meios para avaliar a dependência à nicotina como os testes para medir o seu principal metabólito, a cotinina, e o monóxido de carbono no ar expirado (COex). Esses testes são muito úteis, quando disponíveis, para monitorar os progressos alcançados pelo fumante em avaliações seriadas (REICHERT *et al.*, 2008).

Os métodos biológicos para avaliar o grau de dependência são mais objetivos. A medida da cotinina plasmática, salivar ou urinária possibilita saber o grau de consumo e está associada de forma significativa ao resultado do Teste de Fagerström para Dependência à Nicotina (FOCHESATTO FILHO; BARROS, 2013).

“O ponto de corte da cotinina para fumantes ativos é considerado a partir de valores acima de 10, 15 e 100 ng/ml (salivar, sérica e urinária, respectivamente). Entretanto, esse teste é pouco disponível, devido ao seu custo elevado e à necessidade de equipamento especial” (REICHERT *et al.*, 2008, p. 848).

A meia-vida do CO, um dos principais derivados do tabaco, é de aproximadamente seis horas. Se houver poluição ambiental ou se a fonte produtora do gás estiver presente, o tempo de permanência no sangue pode elevar. Entretanto, o tabagismo ativo é a causa mais frequente de elevação do carbono exalado (COex). Este é mais identificado no alvéolo, mas também pode ser encontrado nas vias aéreas superiores (CHATKIN, 2009).

A mensuração do COex, por meio do monoxímetro, tem sido a mais utilizada em pesquisas para a avaliação do tabagismo por ser um indicador de fácil emprego, baixo custo, não invasivo e que permite a obtenção de resultado imediato, apesar de menor acurácia do que a cotinina (BARROS, M.S. *et al.*, 2012). O valor de corte do COex acima de 6 ppm apresenta boa especificidade para aferir o hábito tabágico (REICHERT *et al.*, 2008).

3.7. MODALIDADES DO TRATAMENTO

O tabagismo é uma doença complexa e sua abordagem requer a integração de diversos componentes que interagem e se potencializam para dar conta desta complexidade. Não há dúvida de que medidas psicossociais não-medicamentosas são essenciais no tratamento do fumante, podendo ser comparadas ao tratamento farmacológico em termos de importância e impacto (PRESMAN; CARNEIRO; GIGLIOTTI, 2005).

3.7.1. Intervenções Psicossociais

Os diferentes modelos de tratamento variam de acordo com a base teórica e as técnicas utilizadas. As intervenções podem ser diferenciadas pela intensidade (frequência ou duração do tratamento), pelo modo que é utilizado (ambulatorial ou hospitalar), e pela forma em que é

oferecida (individual, grupo, ou por meio de outro canal de comunicação como, por exemplo, o telefone) (MAZONI *et al.*, 2008).

As intervenções devem envolver a avaliação do estágio motivacional e a aplicação de técnicas adequadas para que o paciente ultrapasse as fases do tratamento. Primeiro, ele deve considerar seu comportamento como um problema, com a possibilidade de mudanças, este é o estágio de *Contemplação*. Seguindo para o estágio de *Preparação*, a pessoa começa a construir tentativas para mudar seu comportamento. Quando estas tentativas são colocadas em prática, encontra-se o estágio de *Ação*. Finalmente, o sucesso da mudança ocorre no estágio de *Manutenção* onde há modificação no estilo de vida, evitando a recaída, atingindo abstinência e consolidando as mudanças. A recaída pode estar presente, obrigando novamente o dependente a passar várias vezes pelos estágios de mudança, antes de atingir a manutenção em longo prazo (DICLEMENTE *et al.*, 1991).

3.7.2. Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC)

A TCC tem como finalidade informar o tabagista sobre os riscos do cigarro e os benefícios de parar de fumar. Além disso, possibilita apoiar o cliente durante o processo de cessação, oferecendo orientações para que possa lidar com a síndrome de abstinência, a dependência psicológica e os comportamentos associados ao comportamento de fumar. O aconselhamento tem formato individual ou em grupo e deve ser conduzido por profissionais especializados e treinados para esse propósito (MAZONI *et al.*, 2008).

Na TCC há combinação de intervenções cognitivas, treinamento de solução de problemas e de habilidades comportamentais, sendo muito utilizada como umas das estratégias de tratamento para dependentes químicos. Há modificação do padrão de conduta no consumo do tabaco, detecção de situações que possam oferecer riscos ou levar à recaída e desenvolvimento de estratégias de enfrentamento (SARDINHA *et al.*, 2005).

Dentre as várias estratégias empregadas nesse tipo de abordagem temos, por exemplo, o automonitoramento, o controle de estímulos, o emprego de técnicas de relaxamento, a avaliação do papel das crenças e das emoções no hábito de fumar, entre outros.

Em essência, esse tipo de abordagem se baseia no autocontrole ou no automanejo para que o indivíduo possa aprender como escapar do ciclo vicioso da dependência e tornar-se um

agente de mudança de seu próprio comportamento. O fumante deve aprender a reconhecer os sintomas e a duração da abstinência e se preparar para enfrentá-los, especialmente nos primeiros dias sem fumar.

O principal deles, a fissura (desejo imperioso de fumar), costuma ceder entre um e cinco minutos, sendo importante desenvolver uma estratégia substitutiva até que o sintoma passe. As estratégias para apoiar a cessação do tabagismo podem ser realizadas por qualquer integrante da equipe multidisciplinar de saúde que tenha sido adequadamente treinado para a abordagem do paciente fumante (SARDINHA *et al.*, 2005; REICHERT *et al.*, 2008).

3.7.3. Tratamento Farmacológico

3.7.3.1. Terapia de reposição de Nicotina (TRN)

A nicotina, principal responsável pela dependência, vem sendo usada desde 1984 para a cessação do tabagismo. A TRN tem como objetivo a substituição da nicotina do cigarro por meio de doses menores e seguras, temporariamente, a fim de facilitar a transição do consumo de cigarros para a abstinência completa (FOCCHI; BRAUN, 2005).

Este tratamento propõe diminuir a motivação do hábito de fumar e os sintomas fisiológicos e psicomotores da abstinência que frequentemente surgem. Atualmente existem no mercado duas formas de liberação da TRN: liberação lenta (adesivos transdérmicos) e liberação rápida (goma, inalador, spray nasal e pastilhas) (REICHERT *et al.*, 2008).

3.7.3.2. Bupropiona

É considerado um fármaco de primeira linha no tratamento do tabagismo e classificado como não-nicotínico pela sua natureza (REICHERT, 2007).

“A bupropiona é um antidepressivo não-tricíclico que inibe a recaptação pré-sináptica de dopamina e noradrenalina. Acredita-se que sua ação nas vias dopaminérgicas centrais seja o mecanismo responsável pela diminuição da fissura pelo cigarro nos pacientes em abstinência da nicotina” (BALBANI; MONTOVANI, 2005, p. 823).

É indicada para facilitar a abordagem cognitivo-comportamental e quando há significativo grau de dependência segundo os seguintes critérios: consumo de 10 ou mais cigarros por dia, ou menor, porém com sintomas de abstinência expressivos; fumar o primeiro cigarro antes de 30 minutos ao acordar; ter escore igual ou superior a cinco no Teste de Fargerström; insucesso com a metodologia comportamental. A droga é absorvida rapidamente pelo trato gastrointestinal, atingindo pico plasmático em três horas e tem meia-vida média de 21 horas (REICHERT, 2007).

O Ministério da Saúde passou a disponibilizar gratuitamente a bupropiona nas Unidades Básicas de Saúde na forma de comprimido de 150 mg desde 2013 através da Portaria n. 571, de 5 de abril de 2013 – artigo 5. Entretanto desde 2004, pela Portaria n. 442 de 13 de agosto de 2004, foi introduzida como terapêutica de primeira linha no tratamento de combate ao tabagismo.

O tratamento com a bupropiona deve se iniciar uma semana antes de o paciente parar de fumar, pois esse é o intervalo necessário para que os níveis terapêuticos do medicamento atinjam o estado de equilíbrio. A dose recomendada é 150 mg/dia até o terceiro dia de tratamento e 300 mg/dia no quarto dia (dois comprimidos de 150 mg, ingeridos com intervalo mínimo de oito horas entre eles), mantendo-a por sete a 12 semanas (MARQUES *et al.*, 2001; REICHERT *et al.*, 2008).

Alguns efeitos colaterais da bupropiona são descritos nas Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar por Mirra e colaboradores (2011), sendo os mais conhecidos: insônia, constipação intestinal, boca seca, dor epigástrica, tontura e taquicardia. A maioria desses não necessita da suspensão da droga apenas do ajuste da dose utilizada ou mudança no horário de tomada da medicação. Outro ponto abordado e que deve ser avaliado com cautela é o aumento da pressão arterial na associação com reposição de nicotina.

3.7.3.3. Vareniclina

É uma medicação nova e promissora utilizada no tratamento do tabagismo, que foi aprovada tanto pela *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos como pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) no Brasil em 2006, mas só em 2007 é que começou a ser comercializada no Brasil (REICHERT; VIEGAS, 2007).

A vareniclina foi desenvolvida para produzir efeitos semelhantes à nicotina sobre os receptores colinérgicos nicotínicos, ou seja, se comporta como agonista parcial dos receptores nicotínicos, promovendo a liberação de dopamina no SNC ao ativar seletivamente receptores $\alpha 4\beta 2$, explicando o alívio dos sintomas da abstinência e da “fissura”.

Ao bloquear a ligação da nicotina ao receptor, por outro lado, conseguem reduzir a satisfação ao fumar. Desta forma, tem sido considerada uma droga eficaz, segura e bem tolerada nas doses indicadas para os pacientes em processo de cessação do tabagismo. (REICHERT *et al.*, 2008).

Reichert e colaboradores (2008), ainda inferem sobre rápida absorção sistêmica, atingindo seu pico de concentração em 3 horas. É indicada para pacientes com grau de dependência (Fargerström) maior que cinco pontos, favorecendo a abordagem cognitivo-comportamental.

A administração do medicamento deve iniciar oito dias antes da cessação do tabagismo (FAGUNDES, 2010). É comercializada nas apresentações de comprimidos de 0,5 e 1 mg. Iniciar, do 1º ao 3º dia, com 0,5 mg 1 vez ao dia. Do 4º ao 7º dia, fazer 1 comprimido de 0,5 mg de 12/12h. Do 8º dia até o final do tratamento: 01 comprimido de 1 mg de 12/12h. Prescrever por 12 ou 24 semanas. O efeito colateral mais esperado é a náusea, que pode ser minimizada com a ingestão da medicação após as refeições. Podem ocorrer também casos de insônia, sonhos anormais e flatulência (MIRRA *et al.*, 2011).

As taxas de abstinência observadas em ensaios clínicos controlados mostram-se significativamente maiores do que o placebo, a bupropiona e a TRN (REICHERT, 2008).

4. METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática abordando o tratamento do tabagismo no Brasil com bupropiona ou vareniclina, de forma isolada ou combinada com métodos farmacológicos e não farmacológicos, sendo os artigos pesquisados do tipo Ensaios Clínicos, em língua portuguesa, inglesa ou espanhola e publicados nos últimos 10 anos. Para tal, foram pesquisados os bancos de dados das bibliotecas virtuais SciELO, MEDLINE, PubMed e LILACS, sendo utilizados os seguintes descritores: “tabagismo”, “tratamento” e “Brasil”, “bupropiona” ou “vareniclina” e seus equivalentes em língua inglesa, nos últimos 10 anos. A pesquisa foi realizada até o dia 12 de abril de 2015, sendo identificados 87, 13, 25 e 10 trabalhos, respectivamente.

Dois observadores sorteados entre o grupo selecionaram os trabalhos, de forma isolada e posteriormente os confrontaram, vindo a fazer parte da pesquisa apenas aqueles escolhidos em comum pelos dois pesquisadores. Entre os trabalhos, foram eliminados aqueles que continham dados repetidos ou que não satisfizeram os critérios de inclusão, que foram: Ensaios Clínicos realizados entre 2005 e 2014 no Brasil, em espanhol, português ou inglês, disponíveis gratuitamente de forma completa (*full text*); que tratassem do tratamento do tabagismo com bupropiona ou vareniclina; que contivessem as seguintes variáveis: local, número de participantes, medicamento utilizado, método (isolado ou combinado com medidas farmacológicas ou não farmacológicas) e percentual de abstenção. No final, seis artigos satisfizeram todos os critérios.

4.1 ANÁLISE DE DADOS

Os dados colhidos dos artigos selecionados foram agrupados em forma de tabelas e gráficos através do Microsoft Office Excel 2010.

5. RESULTADOS

Dos seis trabalhos selecionados, apenas Issa e colaboradores (2013) fizeram uso da vareniclina para tratamento do tabagismo, utilizando-a tanto de forma isolada, quando combinada com bupropiona e/ou com um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS), sendo o mais utilizado, a sertralina. Os cinco restantes utilizaram bupropiona isoladamente, sendo que Sales e colaboradores (2006) e Prado e colaboradores (2011) também combinaram a bupropiona com TRN, dando preferência aos adesivos. Issa *et al.* (2013) combinaram o tratamento farmacológico com visitas médicas periódicas. Issa *et al.* (2007) não utilizaram outro método não medicamentoso associado. O restante dos pesquisadores utilizou TCC como adjuvante. A média de idade dos participantes variou de 45,5 a 51,6 anos, a maioria em todos os trabalhos foi do gênero feminino, exceto em Issa *et al.* (2007) (Tabela 1).

Tabela 1 - Autores dos trabalhos selecionados, ano de publicação, local da pesquisa, idade média dos participantes, medicamentos analisados, número de participantes com divisão por gênero e métodos associados.

Autor	Ano	Local	Média de Idade	Medicamentos analisados	N. de participantes que utilizaram os medicamentos analisados	N. por gênero		Método associado
						Masc.	Fem.	
Chatkin <i>et al.</i>	2006	Porto Alegre	47,00	BUP	253	94	159	TCC
Sales <i>et al.</i>	2006	Fortaleza	48,47	BUP BUP + TRN	33 109	-	-	TCC
Haggsträm <i>et al.</i>	2006	Porto Alegre	45,5	BUP	53	22	31	TCC
Issa <i>et al.</i>	2007	São Paulo	51,6	BUP	100	60	40	-
Prado <i>et al.</i>	2011	São Paulo	49,6	BUP BUP + TRN VAR	35 52 262	-	-	TCC
Issa <i>et al.</i>	2013	São Paulo	49,9	VAR + BUP VAR + ISRS VAR + BUP + ISRS	60 79 26	-	-	Visitas Médicas

Notas: BUP = bupropiona; VAR = vareniclina; TRN = terapia de reposição nicotínica; ISRS = inibidor seletivo da receptação de serotonina; TCC = terapia cognitivo comportamental; Masc. = masculino; Fem. = feminino.

Todos os estudos avaliados submeteram os pacientes à avaliação clínica no momento da admissão no programa de cessação do tabagismo, sendo identificada a motivação para parar de fumar. A avaliação do grau de dependência a nicotina foi analisada pelo Teste de Fagerström, nem todos os trabalhos especificaram se foi pelo QTF ou TFDN. O estudo de

Haggström *et al.* (2006) utilizou como critério de elegibilidade um valor no QTF de, no mínimo, quatro; Issa *et al.* (2013) associou a coleta de uma escala eletrônica desenvolvida no serviço: PAF (Programa de Apoio ao Fumante), um instrumento psicométrico ainda em processo de validação que avalia os seguintes sintomas: desejo, irritabilidade, ansiedade, impaciência, humor depressivo, perturbações de atenção, alterações do apetite, agitação, insônia, e dor de cabeça. Nos estudos de Chatkin *et al.* (2006) e Sales *et al.* (2006) as amostras apresentava mais de 78% classificados com dependência a nicotina de moderada a grave pelo teste de Fagerström, enquanto os estudos de Haggström *et al.* (2006), Issa *et al.* (2007), Issa *et al.* (2013) e Prado *et al.* (2011) forneceram estes dados por média do teste de Fagerström: 6,2; 6,9; 7,3 e 6,9 respectivamente.

Issa *et al.* (2013) não estipularam a carga tabágica dos participantes e em seu trabalho de 2007, mensuraram por cigarros/dia e não maços/ano como os demais autores. Quanto aos critérios de abstinência, apenas Sales *et al.* (2006) não utilizaram a concentração de COex e sim tabagismo autorreferido. Chatkin *et al.* (2006) associaram à concentração de COex o tabagismo autorreferido e Prado *et al.* (2011), após um ano de avaliação, utilizaram somente tabagismo autorreferido através de ligação telefônica (Tabela 2).

Tabela 2 - Autores dos trabalhos selecionados, ano de publicação, carga tabágica e critérios de abstinência utilizados por cada trabalho.

Autor	Ano	Carga Tabágica	Crítérios de Abstinência
Chatkin <i>et al.</i>	2006	≥ 10 maços/ano	Dosagem de COex + tabagismo autorreferido
Sales <i>et al.</i>	2006	Média de 33 maços/ano	Tabagismo autorreferido
Haggström <i>et al.</i>	2006	≥ 10 maços/ano	Dosagem de COex
Issa <i>et al.</i>	2007	22,15 cigarros/dia	Dosagem de COex
Prado <i>et al.</i>	2011	39,7 maços/ano	Dosagem de COex até o 6º mês. Em um ano: tabagismo autorreferido por telefone
Issa <i>et al.</i>	2013	-	Dosagem de COex

Nota: COex = dosagem de monóxido de carbono expirado.

As doses dos medicamentos foram as preconizadas pelos fabricantes para o tratamento, 300 mg/d de Bupropiona e 2 mg/d de Vareniclina, porém, Sales *et al.* (2006) e Prado *et al.* (2011) não detalharam as posologias em suas pesquisas.

A duração do tratamento, bem como o tempo para se medir a abstinência, variou entre os trabalhos. Haggström *et al.* (2006), Issa *et al.* (2007) e Prado *et al.* (2011) avaliaram a abstenção em menor intervalo de tempo, variando de 12 a 16 semanas. Haggström *et al.*

(2006) e Prado *et al.* (2011) também fizeram uma segunda avaliação aos 6 meses. Todas as pesquisas avaliaram a abstinência após um ano, exceto Haggsträm *et al.* (2006).

Os trabalhos mostraram um valor de $p \leq 0,05$ para os percentuais de abstinência, com exceção de Haggsträm *et al.* (2006), que apresentou $p > 0,05$ para o resultado de abstinência entre três e quatro meses (Tabela 3).

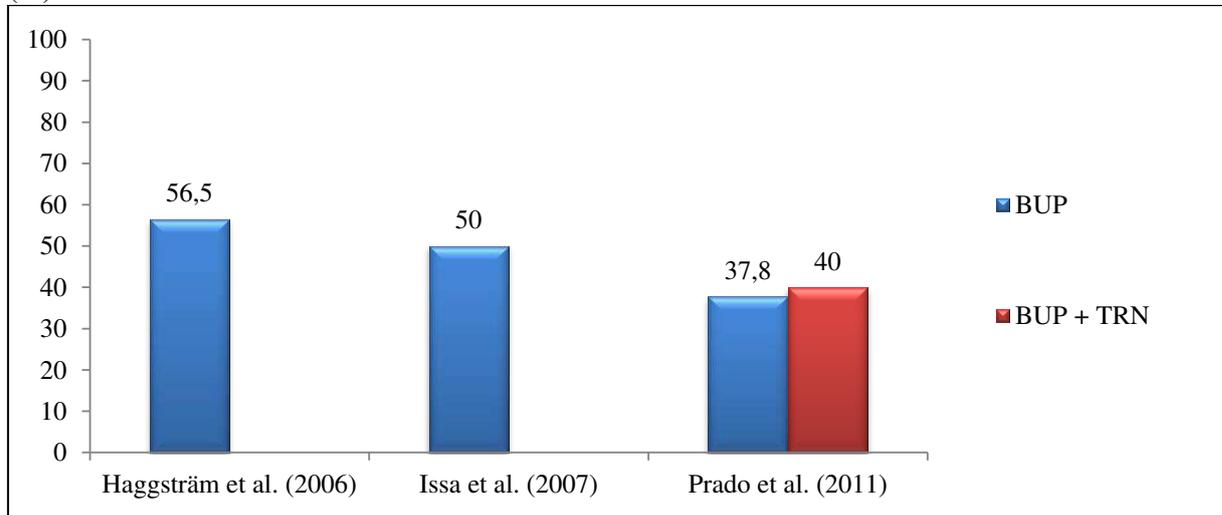
Tabela 3 - Autores dos trabalhos selecionados, ano de publicação, tratamentos utilizados e *p-value* dos percentuais de abstinência.

Autor	Ano	Medicamentos analisados	Posologia (mg/dia)	Duração do Tratamento	<i>p</i> entre 3 e 4 meses	<i>p</i> aos 6 meses	<i>p</i> em 1 ano
Chatkin <i>et al.</i>	2006	BUP	300	2 m	-	-	0,03
Sales <i>et al.</i>	2006	BUP BUP + TRN	- -	Até 3 m -	- -	-	< 0,001
Haggsträm <i>et al.</i>	2006	BUP	300	60 d	> 0,05	0,05	-
Issa <i>et al.</i>	2007	BUP	300	12 s	< 0,05	-	< 0,05
Prado <i>et al.</i>	2011	BUP BUP + TRN	- -	12 s	0,05	0,05	0,05
Issa <i>et al.</i>	2013	VAR	2	-	-	-	-
		VAR + BUP	2 + 150	-	-	-	< 0,001
		VAR + ISRS	2 + -	-	-	-	-
		VAR + BUP + ISRS	2 + 150 + -	-	-	-	-

Notas: BUP = bupropiona; VAR = vareniclina; TRN = terapia de reposição nicotínica; ISRS = inibidor seletivo da recaptação de serotonina; mg = miligramas, m = meses; s = semanas; d = dias.

Aos três meses, Haggsträm *et al.* (2006) obtiveram uma taxa de abstinência de 56,5%, contra Issa *et al.* (2007) que, com 12 semanas, obtiveram 50% de abstinência. Prado *et al.* (2011) realizaram avaliação em 16 semanas, obtendo 37,8% com BUP e 40% com BUP + TRN (Gráfico 1).

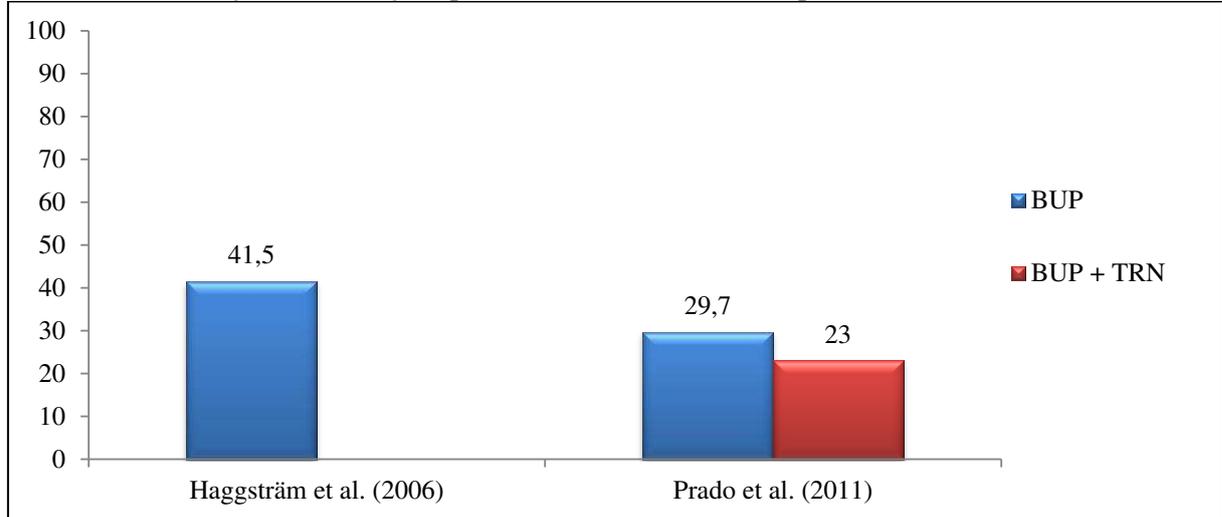
Gráfico 1 - Avaliação da abstinência após três a quatro meses de tratamento por medicamento utilizado (%).



Notas: BUP = bupropiona; TRN = terapia de reposição nicotínica.

Na avaliação aos seis meses de abstinência, Haggström *et al.* (2006) alcançaram 41,5% e Prado *et al.* (2011), 29,7% com BUP e 23% com BUP + TRN (Gráfico 2).

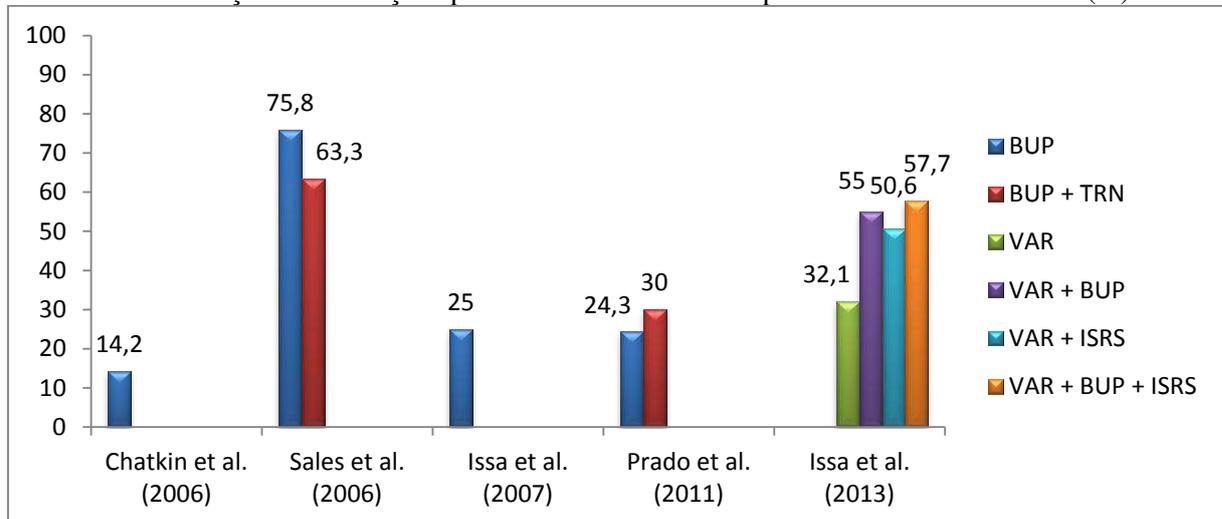
Gráfico 2 - Avaliação da abstenção após seis meses de tratamento por medicamento utilizado (%).



Notas: BUP = bupropiona; TRN= terapia de reposição nicotínica.

Após um ano, o percentual de abstinência variou de forma crescente nos seguintes estudos: Chatkin *et al.* (2006), 14,2% (BUP); Prado *et al.* (2011) 24,3% (BUP); Issa *et al.* (2007), 25% (BUP); Prado *et al.* (2011) 30% (BUP + TRN); Issa *et al.* (2013), 32,1% (VAR), 50,6% (VAR + ISRS), 55% (VAR + BUP) e 57,7% (VAR + BUP + ISRS). Sales e colaboradores (2006) obtiveram o melhor resultado de cessação do tabagismo em um ano, com 63,3% (BUP + TRN) e 75,8% (BUP), porém, seu critério de abstinência foi apenas subjetivo (Gráfico 3).

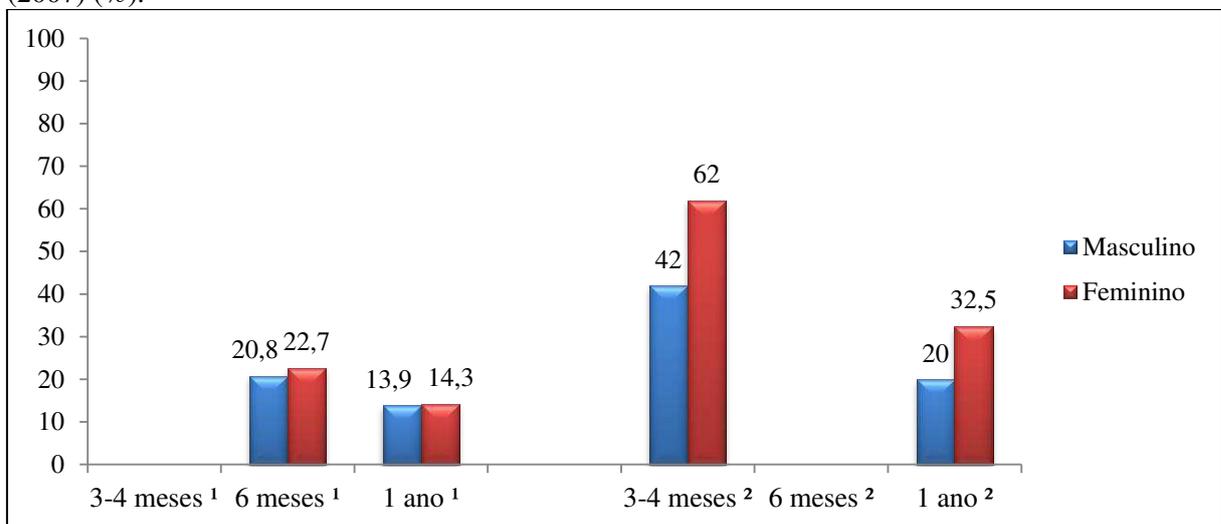
Gráfico 3 - Avaliação da abstenção após um ano de tratamento por medicamento utilizado (%).



Notas: BUP = bupropiona; TRN = terapia de reposição nicotínica; VAR = vareniclina; ISRS = inibidor seletivo da recaptação de serotonina.

Chatkin *et al.* (2006) separaram a análise por gênero, referindo 20,8% de abstinência para os homens aos seis meses e 22,7% para as mulheres. Chatkin *et al.* (2006) e Issa *et al.* (2007) demonstraram os percentuais em um ano, 13,9% e 20% de abstenção para o masculino e 14,3% e 32,5% para o feminino, respectivamente. Neste último trabalho, também foram apresentadas as abstinências entre 3-4 meses, sendo 42% para o masculino e 62% para o feminino (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Avaliação da abstenção por gênero nos trabalhos de Chatkin *et al.* (2006) e Issa *et al.* (2007) (%).



Notas: (1) Dados referentes ao trabalho de Chatkin *et al.* (2006), que não apresentou resultados para abstenção entre 3-4 meses. (2) Dados referentes ao trabalho de Issa *et al.* (2007), que não apresentou resultados para abstenção em 6 meses.

6. DISCUSSÃO

Todos os estudos submeteram os pacientes à avaliação clínica no momento da admissão no programa de cessação do tabagismo, sendo identificada a motivação para parar de fumar e o grau de dependência a nicotina, atuando como um fator de auxílio no planejamento terapêutico, além de equiparar as amostras dos estudos na avaliação das taxas de sucesso a cada modalidade de tratamento.

Um dado amostral curioso dos estudos é que apenas no estudo de Issa *et al.* (2007) há predomínio do sexo masculino, possivelmente por se tratar do tratamento do tabagismo em portadores de doença cardiovascular, comorbidade mais prevalente no sexo masculino (CHAGAS *et al.*, 2009), ou ainda por não envolver na metodologia encontros em grupos, apenas o componente farmacológico e consultas individuais com o médico. Nos demais trabalhos houve uma procura maior por parte do sexo feminino, provavelmente devido a maior preocupação com a atenção à saúde associada a mais fácil aceitação das terapias em grupo; dados semelhantes aos encontrados em publicações anteriores, onde as mulheres se tornam mais propensas a procurar assistência (ZHU *et al.*, 2000; PRADO *et al.*, 2011; LATUFO, 2014; CHAGAS *et al.*, 2009).

O Ministério da Saúde determina o fornecimento da bupropiona gratuitamente, o que refletiu nas metodologias avaliadas pelos artigos. Somente o estudo de Issa *et al.* (2013) se propôs a avaliar os resultados da Vareniclina na população brasileira, a qual o acesso ao tratamento resulta em elevado custo financeiro, beneficiando apenas uma pequena parcela da população.

O comparativo na maioria dos estudos em relação ao sucesso terapêutico foi realizado pelo valor referente à abstinência durante um determinado período, medidos pelo teor de monóxido de carbono no ar expirado ($CO_{ex} < 10$ ppm) e pelo tabagismo autorreferido. Sales *et al.* (2006) e Prado *et al.* (2011) propuseram apenas o tabagismo autorreferido e o contato telefônico após um ano, respectivamente, o que acabou por atuar como um limitador à confiabilidade dos dados e à comparação entre eles. Outro fato que afetou a confiabilidade dos resultados de Sales *et al.* (2006) é que o percentual de abstenção foi calculado sem incluir as taxas de abandono de tratamento, superestimando os valores.

O tempo de avaliação de abstinência também variou entre os estudos, sendo a definição de sucesso a abstinência que compreendia mais frequentemente os períodos de 6 meses (gráfico 3) e de 1 ano (gráfico 4).

Quando comparamos o desfecho primário de taxa de abstinência no período de três a quatro meses e em seis meses, foi comprovada a superioridade da combinação de TCC a modalidades de terapia farmacológicas. Haggström *et al.* (2006) obtiveram uma diferença significativa quando comparado a associação de TCC e uso da bupropiona ao placebo.

No estudo proposto por Prado *et al.* (2011), após receberem a terapêutica farmacológica por pelo menos doze semanas, não observou-se a curto prazo (seis meses) uma diferença significativa com a reposição nicotínica associada a terapia com bupropiona e TCC, porém ao avaliar num segundo momento (um ano de acompanhamento), as taxas de sucesso para indivíduos que iniciaram a terapia farmacológica com bupropiona associada a TRN foram mais bem sucedidas, porém o método de avaliação não incluiu o COex, comprometendo a comparação entre os períodos.

O estudo de Issa *et al.* (2013), único a comparar modalidades de tratamento associadas a vareniclina numa amostra brasileira entre os artigos selecionados, avaliou a manutenção de abstinência no período de um ano. Resultando em taxas de abstinências (avaliadas pelo COex) superiores aos estudos que utilizaram a bupropiona, inclusive sendo mais eficaz que a associação desta última com TRN, confirmando o encontrado na literatura internacional, nos trabalhos de Kotz *et al.* (2014) e Barclay (2006). Demonstrou maior taxa de abstinência com a combinação de terapias medicamentosas não-nicotínicas e nicotínicas, bupropiona associada a vareniclina e ISRS, o que pode ser justificada por um somatório dos mecanismos de ação das drogas, em sítios diferentes da dependência química, além da relação do grupo de sucesso com um maior número de consultas, o que se justifica pelo sinergismo de efeitos colaterais e consequentemente a necessidade de um acompanhamento mais estreito. Estando de acordo com o estudo internacional de Rose e Behm (2014) que identificam na terapia combinada da bupropiona e vareniclina, bons resultados em pacientes com alto grau de dependência a nicotina, ou resistentes ao tratamento com TRN isolada.

Embora exista um vislumbamento da vareniclina como uma promessa do combate ao tabagismo para a população brasileira, é fundamental compreender que a estratégia contra a dependência a nicotina deve englobar diversos fatores, contrabalanceando eficácia, segurança e especialmente o seu custo e disponibilidade, o que afeta diretamente a empregabilidade do tratamento. Diante de uma prevalência mundialmente alta do consumo do tabaco, principalmente em populações menos abastadas como é o caso da brasileira, são fundamentais

políticas que disponibilizem medicações de primeira linha, a exemplo da bupropiona; mas também o desenvolvimento de ações que barateiem e suplementem alternativas ao arsenal contra o tabaco no Brasil. Estas são medidas valiosas e indispensáveis diante de uma realidade em que, o adequado tratamento do tabagismo, é mais custo-efetivo que o tratamento das doenças tabaco-relacionadas.

É fundamental o acompanhamento e vigilância do paciente quanto aos efeitos adversos e seus riscos envolvidos, mas é relevante lembrar que, o risco relacionado ao uso e dependência do cigarro e por consequência suas comorbidades, é muito maior do que os eventos adversos graves consequentes das medicações; sendo uma abordagem risco-benefício válida na escolha do tratamento e em especial quando considerar a vareniclina.

Foi identificado o aumento de peso durante o tratamento com uso de ambos os tratamentos não nicotínicos, onde os pacientes que alcançaram a abstinência em um período de um ano tiveram em média ganho de 5,7 kg e 5 kg respectivamente com o uso da vareniclina e da bupropiona. Isso pode ser explicado à medida que se compreende que os fumantes pesam em geral menos do que os não fumantes, consequente da ação anorética da nicotina associada ao hábito tabagista, que promove diferença na quantidade e na qualidade dos alimentos ingeridos (REICHERT *et al.*, 2008). Assim, recomenda-se o acompanhamento nutricional do paciente, além da adequada orientação e aconselhamento quanto à atividade física e ao apoio psicológico, numa abordagem multidisciplinar do fumante, que tem no ganho de peso, principalmente em mulheres, um obstáculo para cessação do tabagismo.

Ainda pertinente ao gênero feminino, os trabalhos apresentaram maiores taxas de abstinência quando comparado ao masculino (CHATKIN *et al.*, 2006; ISSA *et al.*, 2007), porém, em nenhum dos estudos, o gênero do paciente foi identificado como uma variável de sucesso, contrariando estudos que identificaram a mulher como sendo mais propensa a recaídas (CHATKIN *et al.*, 2006). As mulheres possuem maior preocupação com o ganho de peso, escores de ansiedade e depressão significativamente maiores quando comparadas aos homens (ISSA *et al.*, 2007). O metabolismo da nicotina é mais lento e os sintomas de abstinência são mais frequentes (REICHERT *et al.*, 2008), o que sugerem que a TRN pode ser menos efetiva neste grupo. Em contrapartida, aceitam melhor aconselhamento médico, e melhor resposta a TCC além de serem mais crentes da informação de que o tabagismo causa câncer, segundo a Diretriz para Cessação do Tabagismo (REICHERT *et al.*, 2008). Dessa forma, o combate ao tabagismo no sexo feminino se beneficia das mesmas condutas voltadas ao gênero masculino, com especial atenção a preferência a terapias não-nicotínicas, tendo em

vista a pouca resposta a TRN, e ainda estratégias específicas na abordagem comportamental e multiprofissional, com enfoque no ganho ponderal de peso.

A avaliação de fatores de sucesso ou fracasso referentes à população brasileira deve ser observada em estudos clínicos e sua empregabilidade diante da prática clínica rotineira, identificando o impacto de características no comportamento do tabagismo e na sua resposta às modalidades terapêuticas. Nenhum dos artigos selecionados observou o gênero como preditor, porém, a idade, segundo Sales *et al.* (2006), se comportou de forma diretamente proporcional quando associada às taxas de abstinência do tratamento. A presença de comorbidades associadas atuou como um preditor de fracasso, onde pacientes mais idosos e menos doentes tiveram mais chance de sucesso.

A dependência à nicotina grave, apresentada por maiores índices no QTF, foi associada como um obstáculo ao tratamento com taxas de falhas terapêuticas mais significativas (CHATKIN *et al.*, 2006; PRADO *et al.*, 2011). Uma tentativa prévia de abandono do cigarro foi observada como um preditor positivo (SALES *et al.*, 2006), onde a experiência anterior do fumante num modelo de combate ao tabagismo pode tê-lo condicionado a saber lidar melhor com os sintomas de abstinência, além de ter proporcionado ao fumante maior contato com informações relacionadas aos malefícios da nicotina, graças a um maior número de consultas e da TCC.

7. CONCLUSÃO

Esta revisão representa uma importante avaliação das condutas voltadas ao combate do tabagismo na população brasileira, em especial da sua abordagem medicamentosa e todo o seu arsenal terapêutico. A partir deste momento compreendemos melhor os regimes de tratamento e como eles se comportam perante uma situação de aplicabilidade clínica totalmente testada no Brasil; suas interações, efeitos adversos e um manejo das particularidades entre gêneros, somando um importante passo perante o desafio mundial de combate ao tabagismo.

Entre os seis trabalhos avaliados, a bupropiona prescrita isoladamente mostrou-se mais eficaz, seja em curto ou longo prazo, do que quando combinada com TRN.

Ao final de um ano, a vareniclina se mostrou superior à bupropiona isolada em alguns estudos, mas ainda assim, um trabalho revelou maior eficácia da bupropiona utilizada isoladamente. Também se mostrou ligeiramente mais eficaz quando utilizada em combinação com outros medicamentos, inclusive a bupropiona, do que quando usada isoladamente.

Nos trabalhos que abordam a abstenção por sexo, observou-se que a abstenção foi maior no sexo feminino do que no masculino, tanto em curto quanto em longo prazo.

É fundamental compreender que a estratégia contra a dependência a nicotina deve englobar diversos fatores, contrabalanceando eficácia, segurança e, especialmente, o seu custo e disponibilidade, o que afeta diretamente a empregabilidade do tratamento.

Medidas valiosas devem compreender o desenvolvimento de ações que barateiem e suplementem alternativas ao arsenal contra o tabaco no Brasil diante de uma realidade em que o adequado tratamento do tabagismo é mais custo-efetivo que o tratamento das doenças relacionadas ao tabaco.

O estudo apresentou limitações quanto às amostras atribuída a cada trabalho e a cada grupo a qual foram introduzidas terapias diferentes. Não foi encontrada uma metodologia única com critérios de seleção idênticos. Os pacientes foram submetidos a modalidades terapêuticas de durações distintas e critérios para avaliação de abstinência diferentes, o que eventualmente compromete a validação da comparação entre eles. Apenas um trabalho encontrado utilizou a vareniclina como terapia isolada ou associada, não podendo ser comparado com outros estudos.

Observamos a necessidade da criação de uma metodologia uniforme que facilite a comparação entre trabalhos do gênero e de mais estudos que abordem o tratamento do tabagismo dentro da realidade brasileira.

REFERÊNCIAS

1. ARAÚJO, A. J. O contexto histórico do tabagismo no Brasil e no mundo. In: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; ARAUJO, A.J. (org). **Manual de condutas práticas em tabagismo**. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica, 2012a. p.3-11.
2. ARAÚJO, A. J. Medicina baseada em evidências científicas e tabagismo. In: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; ARAUJO, A.J. (org). **Manual de condutas práticas em tabagismo**. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica, 2012b. p.23-25.
3. BALBANI, A. P. S.; MONTOVANI, J. C. Métodos para abandono do tabagismo e tratamento da dependência da nicotina. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v. 71, n. 6, p. 820-827, dez. 2005.
4. BARCLAY, L. Varenicline May Be More Effective Than Bupropion for Smoking Cessation. **The Journal of the American Medical Association**. v. 296, n. 47-71, p. 94-95, jul. 2006. Disponível em: <<http://www.medscape.org/viewarticle/540203>>. Acesso em: 18 abr. 2015
5. BARROS, M. S. *et al.* Avaliação da concentração de monóxido de carbono em estudantes universitários da área da saúde. **Journal of Health Science Institute**, v. 30, n. 4, p. 399-405, 2012.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. **Formulário Terapêutico Nacional**. Brasília, 2008, Disponível em: <http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario_terapeutico_nacional_2008.pdf>. Acesso em: 21 fev. 2015.
7. BRASIL, Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer (INCA). **Tabagismo: Um grande problema de saúde pública**. Rio de Janeiro: INCA, 2007. 24 p. Disponível em: <https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CCMQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww1.inca.gov.br%2Finca%2FArquivos%2Ft_Tabagismo.pdf&ei=YulYVbX4GoOZNsaagdAG&usg=AFQjCNG48Z6Y4yga tgnQLcZyRZbI_sQX3A&sig2=xjGi8hisRWONxRe7a5ibXQ> Acesso em: 18 mai.2015.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n. 442, de 13 de agosto de 2004. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2004/PT-442.htm>>. Acesso em: 26 fev. 2014
9. BOEIRA, S. L. Indústria de tabaco e cidadania: confronto entre redes organizacionais. **Fórum indústria de tabaco e cidadania**, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rae/v46n3/v46n3a04.pdf>> Acesso em: 20 mai.2015.
10. CAVALCANTE, T. Quais os indicadores epidemiológicos do tabagismo no Brasil e no mundo? In: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; ARAUJO, A.J. (org). **Manual de condutas práticas em tabagismo**. Rio de Janeiro: AC Farmacêutica, 2012. p.12-15.

11. CHATKIN, G. **Avaliação da medida da concentração de monóxido de carbono no ar exalado em pacientes com DPOC**. 2009. Dissertação (Mestrado em Clínica Médica e Ciências da Saúde) - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre-RS.
12. CHATKIN, J. M. et al. No gender difference in effectiveness of smoking cessation treatment in a Brazilian real-Life setting. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 10, n. 5, p. 499-503, The Union: 2006. Disponível em: <<http://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtld/2006/00000010/00000005/art00005?token=00591d1a79e34479a6b977e41225f4038592c3a412176773b707b2a576b3427656c3c6a333f2566e563201f6c>>. Acesso em: 12 abr. 2015.
13. DICLEMENTE, C. C. et al. The process of smoking cessation: an analysis of precontemplation, contemplation, and preparation stages of change. **Journal of Consulting and Clinical Psychology**, n. 59, p. 295-304, 1991.
14. ECHER, I. C; BARRETO, S. S. M. Determinação e apoio como fatores de sucesso no abandono do tabagismo. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, mai-jun. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rlae/v16n3/pt_18>. Acesso em: 21 fev. 2015.
15. FAGUNDES, M. L. **Estratégias para cessação do tabagismo: uma revisão das alternativas terapêuticas**. 2010. Dissertação (Trabalho de Conclusão de Curso) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre-RS.
16. FERREIRA, P. L. et al. Teste de dependência à nicotina: validação linguística e psicométrica do teste de Fagerström. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, Coimbra, v. 27, n. 2, p. 37-56, dez. 2009.
17. FOCCHI, G.R. A.; BRAUN, I. M. Tratamento farmacológico do tabagismo. **Revista de Psiquiatria Clínica**, v. 32, p.259-266, 2005.
18. FOCHESTATTO FILHO, L.; BARROS, E. Tabagismo. **Medicina Interna na Prática Clínica**, Porto Alegre, 2013. Disponível em: <<http://www.medicinanet.com.br/m/conteudos/revisoes/5918/tabagismo.htm>>. Acesso em 22 de março de 2015.
19. HAGGSTRÄM, F. M., *et al.* A controlled trial of nortriptyline, sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: preliminary results. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, v. 19, p. 205-209, 2006. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S109455390500074X>>. Acesso em: 12 abr. 2015.
20. HALTY, L. S. *et al.* Análise da utilização do Questionário de Tolerância de Fagerström (QTF) como instrumento de medida da dependência nicotínica. **Jornal de Pneumologia**, v. 28, n. 4, p. 180-186, ago. 2002.
21. HEATHERTON, T. F. *et al.* The Fagerström test for nicotine dependence: a revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. **British Journal of Addiction**, v. 86, p. 1119-1127, 1991.

22. HUGHES, J. R. *et al.* Antidepressants for smoking cessation. **The Cochrane Library**, 8 jan. 2014. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000031.pub4/references>>. Acesso em: 21 fev. 2015.
23. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, **Pesquisa Nacional de Saúde – 2013**. Rio de Janeiro: IBGE, 2014. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/pns/2013/default.shtm>>. Acesso em: 10 dez. 2014.
24. ISSA, J. S. *et al.* Efetividade da Bupropiona no Tratamento de Pacientes Tabagistas com Doença Cardiovascular. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 88, n. 4, p. 434-4420, 2007. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2007000400012&script=sci_arttext>. Acesso em: 12 abr. 2015.
25. ISSA, J. S. *et al.* Effectiveness of Coadministration of Varenicline, Bupropion, and Serotonin Reuptake Inhibitors in a Smoking Cessation Program in the Real-Life Setting. **Nicotine & Tobacco Research**, v. 15, n. 6, p. 1146-1150, 2013. Disponível em: <<http://ntr.oxfordjournals.org/content/15/6/1146.long>>. Acesso em: 12 abr. 2015.
26. JORENBY, D. E. Efficacy of Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Placebo or Sustained-Release Bupropion for Smoking Cessation: A randomized controlled trial. **The Journal of the American Medical Association-JAMA**, 5 de jul. 2006. Disponível em: <http://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario_terapeutico_nacional_2008.pdf>. Acesso em: 21 fev. 2015.
27. KOTZ, D. *et al.* Cardiovascular and neuropsychiatric safety of varenicline and bupropion compared with nicotine replacement therapy for smoking cessation: study protocol of a retrospective cohort study using the QResearch general practice database. **BMJ Open**, p. 1-8, jul. 2014. Disponível em: <<http://bmjopen.bmj.com/content/4/8/e005281.full>>. Acesso em: 18 abr. 2015
28. LEOPÉRCIO, W; GIGLIOTTI, A. Tabagismo e suas peculiaridades durante a gestação: uma revisão crítica. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, 2004. p.176-185. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/Jbpneu/v30n2/v30n2a16.pdf>> Acesso em: 18 mai.2015.
29. LOTUFO, J. P. B. **Avaliação do resultado terapêutico de um ambulatório antitabágico multidisciplinar**. 2014. Tese (Doutorado em ciências) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo - SP. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5141/tde-26012015-092933/publico/JoaoPauloBeckerLotufo.pdf>>. Acesso em: 22 abr. 2015
30. MARQUES, A. C. P. R. *et al.* Consenso sobre o tratamento da dependência de nicotina. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 23, p. 200-14, 2001.
31. MARQUES, A. C. P. R. *et al.* In: GIGLIOTTI, A; GUIMARÃES, A. **Diretrizes Gerais para o Tratamento da Dependência Química**. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2010, p. 97-114.

32. MAZONI, C. G. *et al.* A eficácia das intervenções farmacológicas e psicossociais para o tratamento do tabagismo: revisão da literatura. **Estudos de Psicologia**, v. 13, n. 2, p. 133-140, 2008.
33. MEIRELES, R. H. S.; GONÇALVES, C. M. C. Abordagem do fumante. In: VIEGAS, C. A. A. **Tabagismo do diagnóstico à saúde pública**. São Paulo: Atheneu, 2007. p. 213-216
34. MENESES-GAYA, I. C. *et al.* As propriedades psicométricas do Teste de Fagerström para Dependência de Nicotina. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, p. 73-82, 2009.
35. MIRRA, A.P. Câncer e tabagismo. In: VIEGAS, C.A.A. **Tabagismo do diagnóstico à saúde pública**. São Paulo: Atheneu, 2007. p. 107-116
36. MIRRA, A.P. *et al.* Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, **Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar**, 2011. Disponível em: <<http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/tabagismo.pdf>>. Acesso em: 17 mai. 2015.
37. NASCIMENTO, M. H. S. Qual é a fisiopatologia das doenças respiratórias relacionadas ao tabagismo? In: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia; ARAUJO, A.J. (org). **Manual de condutas práticas em tabagismo**, Rio de Janeiro: AC Farmacêutica, 2012. p. 53-57.
38. NUNES, S.O. B; CASTRO, M. R. P; CASTRO, MSA. Tabagismo, comorbidades e danos à saúde. In: NUNES, S.O.V.; CASTRO, MRP, **Tabagismo: Abordagem, prevenção e tratamento**. Londrina: EDUEL, 2011. p. 17-38. Disponível em: <<http://books.scielo.org/id/sj9xk/pdf/nunes-9788572166751-01.pdf>> Acesso em 17 mai. 2015.
39. NUNES, S.O.V. *et al.* A Dependência do Tabaco. In: NUNES, S.O.V.; CASTRO, M.R.P. **Tabagismo: Abordagem, prevenção e tratamento**. Londrina, 2011. p. 41-54. Disponível em: < <http://books.scielo.org/id/sj9xk/pdf/nunes-9788572166751-02.pdf>> Acesso em: 18 mai. 2015.
40. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Global status report on noncommunicable diseases 2010**. Itália, 2011. Disponível em: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/>. Acesso em: 12 dez. 2014.
41. _____. **Informe OMS Sobre la epidemia mundial de Tabaquismo, 2013, Resumen**. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85382/1/WHO_NMH_PND_13.2_spa.pdf?ua=1>. Acesso em: 22 fev. 2015
42. _____. **Informe OMS sobre la epidemia mundial de tabaquismo, 2009**. Disponível em: <http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240687813_eng.pdf?ua=1>. Acesso em: 22 fev. 2015

43. _____. **Report on the global tobacco epidemic: warning about the dangers of tobacco. 2013.** Disponível em: <http://www.who.int/tobacco/global_report/2013/en/>. Acesso em: 10 dez. 2014.
44. PLANETA, C.S; CRUZ, F. C. Bases neurofisiológicas da dependência do tabaco. **Revista de Psiquiatria Clínica**, 2005. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rpc/v32n5/27699.pdf>> Acesso em 18 mai. 2015.
45. PRADO, G. F. *et al.* A real-life study of the effectiveness of different pharmacological approaches to the treatment of smoking cessation: re-discussing the predictors of success. **Clinics**, v. 66, n. 1, p. 65-71, 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3044573/>>. Acesso em: 12 abr. 2015.
46. PRESMAN, S.; CARNEIRO, E.; GIGLIOTTI, A.; Tratamentos não-farmacológicos para o tabagismo. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v. 32, n. 5, 2005.
47. REICHERT, J. *et al.* Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, Diretrizes para cessação do tabagismo– 2008. **Jornal brasileiro de pneumologia**, Brasília, v. 34, n. 10, p. 845-880, 2008. Disponível em: <http://www.jornaldepneumologia.com.br/PDF/2008_34_10_14_portugues.pdf>. Acesso em: 26 fev. 2015.
48. REICHERT, J. Normas para o tratamento do tabagismo. Divisão para o controle do tabagismo- SESA/PR, jun. 2011. Disponível em: <<http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:tmSncMA1JW0J:www.saude.pr.gov.br/arquivos/File/normasparaotratamentodotabagismo.doc+&cd=1&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br>>. Acesso em: 19 mai. 2015
49. REICHERT, J. Tratamento farmacológico do tabagismo. In: VIEGAS, C. A. A. **Tabagismo do diagnóstico à saúde pública**, São Paulo: Atheneu, 2007. p. 230-240
50. ROSE, J. E.; BEHM, F. M. Combination treatment with varenicline and bupropion in an adaptive smoking cessation paradigm. **The American Journal of Psychiatry**, v. 173, n. 11, p. 1119-1205, nov. 2014. Disponível em: <http://ajp.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.2014.13050595?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed> Acesso em: 22 abr. 2015
51. SARDINHA, A. *et al.* Intervenção cognitivo-comportamental com grupos para o abandono do cigarro. **Revista Brasileira de Terapias Cognitivas**, Rio de Janeiro, v. 1 n. 1, jun. 2005.
52. SALES, M. P. U. *et al.* Ambulatório de apoio ao tabagista no Ceará: perfil dos pacientes e fatores associados ao sucesso terapêutico. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 32, n. 5, p. 4010-417, 2006.
53. SILVA, L.C.C. A doença tabagismo. In: _____. **Tabagismo: Doença que tem tratamento**. Porto Alegre: Artmed, 2012. p. 25- 32.

54. SILVA, L. C. C. *et al.* As Doenças e os Danos. In: SILVA, L.C.C. **Tabagismo: doença que tem tratamento**, Porto Alegre: Artmed, 2012. p. 103-108.
55. SILVA, L. C. C. *et al.* Programa de tratamento do tabagismo. In: SILVA, L.C.C. **Tabagismo: doença que tem tratamento**, Porto Alegre: Artmed, 2012. p. 215-245
56. STEAD, L.F. *et al.* Nicotine replacement therapy for smoking cessation. **The Cochrane Library**, 14 nov. 2012. Disponível em:
<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000146.pub4/full>>. Acesso em: 21 fev. 2015.
57. VIEGAS, C. A. A. Abordagem Breve do Fumante. In: _____. **Tabagismo do diagnóstico à saúde pública**, São Paulo: Atheneu, 2007. p. 214-216
58. WANG, S.S; SAMET, J.M. **Tobacco smoking and cancer**: the promise of molecular epidemiology, 2007. p.2. Disponível em:
<http://www.scielo.org/scielo.php?pid=S0036-36341997000400011&script=sci_arttext>. Acesso em: 19 mai. 2015.
59. WANNMACHER, L. **Tratamento medicamentoso antitabagismo**. Portal Saúde Direta, Brasília, março 2007. Disponível em:
<http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1340026879v4n4_antitabagismo.pdf>. Acesso em: 21 fev. 2015
60. MENDES, A.C.R. **Análise de custos do Programa de Cessação do Tabagismo no Sistema Único de Saúde**. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Goiás, 2013, p. 20. Disponível em:
<https://posstrictosensu.iptsp.ufg.br/up/59/o/AndreaMendes2013_atualizada.pdf>. Acesso em: 21 fev. 2015

TRATAMENTO DO TABAGISMO NO BRASIL COM BUPROPIONA OU VARENICLINA NOS ÚLTIMOS 10 ANOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Déborah Rose Galvão Dantas^{1}, Aislan Henrique Bezerra Pinheiro², Ana Luiza Marinho Rossoni²,
Leila Oriá Prado², Suyanne Nogueira Barreira²*

1. Unidade Acadêmica de Ciências Médicas (UACM). Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). *Correspondência: Rua Treze de Maio, 366 – CLIPSI - Centro – CEP: 58101-070 - Campina Grande, PB. Brasil. E-mail: deborahdantas4@hotmail.com.

2. Acadêmicos de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG).

RESUMO

Introdução: O tabagismo é a principal causa de morte prevenível e um dos maiores problemas de saúde pública atualmente no mundo. Mais de cinquenta doenças crônicas e graves são relacionadas ao tabagismo, destacando-se as quatro maiores causas de morte no mundo: doenças cardíacas, cerebrovasculares, câncer e Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC). O tratamento medicamentoso atualmente utilizado para o tabagismo no Brasil e no mundo inclui terapia nicotínica de substituição e medicamentos não nicotínicos, entre eles a bupropiona e a vareniclina, ambos de introdução recente no Brasil. **Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática sobre o tratamento do tabagismo com bupropiona ou vareniclina em terapia isolada ou combinada no Brasil nos últimos 10 anos. **Material e Métodos:** A pesquisa foi realizada com estudos em língua portuguesa, inglesa ou espanhola nos últimos 10 anos, do tipo Ensaio Clínico, obtidos nos bancos de dados das bibliotecas virtuais SciELO, MEDLINE, PubMed e LILACS, sendo utilizados os seguintes descritores: “tabagismo”, “tratamento”, “Brasil”, “bupropiona” ou “vareniclina” em português e seus correspondentes em inglês. **Resultados:** Foram encontrados 87, 13, 25 e 10 trabalhos respectivamente, nos bancos de dados supracitados, sendo selecionados seis artigos que atendiam aos critérios de inclusão. **Conclusão:** Através da análise dos dados, concluiu-se que a vareniclina se mostrou superior quando comparada a bupropiona. A associação de terapias se mostrou importante aliada no arsenal terapêutico de combate ao tabagismo no Brasil. São necessários mais estudos que abordem o tema por meio de uma metodologia uniforme.

Palavras-chave: Bupropiona; Tratamento; Tabagismo; Brasil.

ABSTRACT

Background: Smoking is the leading preventable cause of death and one of the biggest public health problems in the world nowadays. Over fifty chronic and serious diseases are related to smoking, highlighting the four major causes of death in the world: heart disease, stroke, cancer and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). Drug treatment currently used for smoking in Brazil and worldwide include nicotine replacement therapy and not nicotinic medications, including bupropion and varenicline, both recently introduced in Brazil. **Objective:** To perform a systematic review of smoking cessation with bupropion or varenicline as an isolated or combined therapy in Brazil in the last 10 years. **Methods:** The survey was conducted with Clinical Trial studies in Portuguese, English or Spanish in the last

10 years, obtained in the database of virtual libraries SciELO, MEDLINE, PubMed and LILACS. The following descriptors were used: "smoking", "treatment", "Brazil", "bupropion" or "varenicline" in Portuguese and their counterparts in English. **Results:** We found 87, 13, 25 and 10 studies respectively, on the banks of the afore mentioned data, and selected sex articles that met the inclusion criteria. **Conclusion:** By analyzing the data, it was concluded that varenicline was superior when compared to bupropion. The combination therapies proved important ally in the therapeutic arsenal to combat smoking in Brazil. Further studies that address the issue through a uniform methodology are required.

Keywords: Bupropion; Therapeutics; Smoking; Brazil

INTRODUÇÃO

O tabagismo é considerado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a principal causa de morte prevenível e um dos maiores problemas de saúde pública atualmente, sendo responsável por quase seis milhões de óbitos anuais no mundo e por perdas econômicas avaliadas em mais de meio bilhão de dólares¹. Em 2030 poderá alcançar oito milhões de mortes ao ano, sendo metade delas em indivíduos em idade produtiva².

No Brasil, a Pesquisa Nacional de Saúde de 2013 produzida pelo IBGE, investigou o uso de tabaco em pessoas de 18 anos ou mais de idade e evidenciou dados preocupantes: a prevalência de usuários de produtos derivados de tabaco, fumado ou não fumado, de uso diário ou ocasional, perfazia àquela época 15% da população, o equivalente a 21,9 milhões de pessoas. Os usuários situavam-se mais na área rural (17,4%) que na urbana (14,6%), e os homens apresentavam-se em um percentual mais elevado (19,2%) quando comparado às mulheres (11,2%)³.

Com relação aos que pararam de fumar há menos de 12 meses, 51,1% haviam feito tentativas para parar, sendo maior a parcela de mulheres (55,9%) do que de homens (47,9%). Entre os que tentaram parar, 73,1% realizaram tratamento com acompanhamento de profissional de saúde³.

O cigarro e outras formas de tabaco são capazes de levar à dependência por ação da nicotina, que atua na liberação de dopamina e noradrenalina, induzindo euforia e sensação de bem-estar. A nicotina possui ação similar às de outras drogas, como a heroína e a cocaína^{4,5}.

A dependência da nicotina pode ser desmembrada em três componentes: dependência física, dependência psicológica e condicionamentos a fumar; que se inter-relacionam⁶.

A dependência física é a necessidade orgânica que o fumante apresenta, caracterizada pelos aspectos: compulsão, tolerância e síndrome de abstinência. A dependência psicológica é a necessidade de utilizar o cigarro com o intuito de avaliar suas

tensões como angústia, ansiedade, tristeza, medo, estresse. O condicionamento a fumar caracteriza-se pelas associações que o fumante faz em situações corriqueiras, ao incorporar automaticamente o cigarro em momentos como tomar café, assistir televisão, ingerir bebidas alcoólicas, dirigir e antes de iniciar uma tarefa que exija concentração; muitas vezes sem se dar conta de que está fumando⁶.

Quando o grau de dependência da nicotina atinge níveis expressivos, a cessação do tabagismo, via de regra, torna-se pouco provável⁷. Dentre as possibilidades para auxiliar no processo de cessação tabágica encontram-se a abordagem da terapia cognitivo-comportamental (TCC), a farmacoterapia, o acompanhamento clínico, os grupos terapêuticos e o apoio da família⁸.

O apoio medicamentoso representa um recurso valioso, durante um período determinado, ajudando a melhorar a qualidade de vida, ao amenizar os sintomas desagradáveis da síndrome de abstinência⁷. É importante salientar que a cessação do tabagismo é um processo, mais que um evento específico; ele se inicia com a decisão de parar de fumar e só termina com a abstinência mantida por longo período⁹.

As atuais terapias medicamentosas de combate ao tabagismo no mundo incluem nicotina para substituição, bupropiona (BUP) e vareniclina (VAR), esses dois últimos, antidepressivos. Outras drogas como a clonidina (bloqueador adrenérgico central) e nortriptilina (antidepressivo), são consideradas alternativas de segunda linha por não terem a mesma eficácia e segurança que os demais¹⁰.

A terapia substitutiva com nicotina, por vias respiratória, bucal ou transdérmica, atua no combate aos sintomas da abstinência, auxiliando os fumantes a resistirem a um novo consumo de cigarros. Em revisão sistemática na Biblioteca Virtual Cochrane com 150 estudos, houve benefício no controle da abstinência por pelo menos seis meses, quando comparada ao uso de placebo ou não tratamento. Observou-se ordem decrescente de benefício com as seguintes formas farmacêuticas: aerossol nasal, nicotina inalada, comprimido ou pastilha sublingual, adesivos cutâneos e goma de mascar¹¹.

A bupropiona é um antidepressivo considerado de primeira escolha no tratamento do tabagismo, atuando de forma dopaminérgica e simulando no organismo a ação da nicotina, reduzindo os sintomas da Síndrome de Abstinência¹². É segura e eficaz, sendo maior sua eficácia quando em sinergismo com a terapia de substituição de nicotina, por ação em diferentes mecanismos¹¹. Foi introduzida pelo Ministério da Saúde como terapêutica de primeira linha no tratamento de combate ao tabagismo em 2004, pela Portaria n. 442 de 13 de agosto de 2004¹³.

O tratamento com vareniclina foi introduzido no Brasil em 2007, atuando como agonista parcial e seletivo do receptor nicotínico de acetilcolina, imitando os efeitos da nicotina. Ao mesmo tempo, ao ocupar parcialmente os receptores, o fármaco produz o efeito

de antagonista parcial, reduzindo a satisfação de fumar, sendo o primeiro medicamento que promove esse duplo efeito e promovendo maior motivação do paciente para a cessação¹⁰.

Estudo brasileiro avaliou o custo médio para tratamento do tabagismo, utilizando como referência valores médios praticados no Rio de Janeiro, em dezembro de 2007 onde a bupropiona, em apresentação genérica, apresentou o custo mais baixo, R\$ 328,72, enquanto a vareniclina apresentou o custo mais elevado, R\$ 954,04 para 12 semanas de tratamento¹⁴.

Sobre antidepressivos como medicamentos antitabagismo, alguns autores sugerem que a bupropiona seria menos eficaz do que a vareniclina, mas seriam necessárias mais pesquisas para confirmar esse achado¹⁵.

Em um estudo controlado randomizado compararam vareniclina a placebo e bupropiona de liberação sustentada, administrados a 1027 adultos fumantes, junto com sessão semanal de aconselhamento; produzindo abstinência em curto prazo de 43,9% dos participantes do grupo de vareniclina em comparação com 17,6% no grupo placebo e 29,8% no grupo de bupropiona¹⁶.

No Brasil, foram incluídos cloridrato de bupropiona, em comprimidos, e nicotina, sob as formas de goma de mascar e adesivo transdérmico, na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) 2006, como terapêuticas de primeira linha no tratamento de combate ao tabagismo¹⁷.

Apesar da relevância deste tema, não existe número significativo de ensaios clínicos que avaliem a perspectiva brasileira sobre o tratamento do tabagismo. Não foram encontrados nos bancos de dados pesquisados, até a presente data, artigos de Revisão Sistemática sobre este assunto.

OBJETIVOS

Realizar uma revisão sistemática sobre o tratamento do tabagismo com bupropiona ou vareniclina em terapia isolada ou combinada com métodos farmacológicos ou não farmacológicos no Brasil nos últimos 10 anos; com base nisto, avaliar a eficácia do tratamento do tabagismo com bupropiona ou vareniclina em terapia isolada ou combinada.

METODOLOGIA

Foi realizada uma revisão sistemática abordando o tratamento do tabagismo no Brasil com bupropiona ou vareniclina, de forma isolada ou combinada com métodos farmacológicos e não farmacológicos, sendo os artigos pesquisados do tipo Ensaios Clínicos, em língua portuguesa, inglesa ou espanhola e publicados nos últimos 10 anos.

Para tal, foram pesquisados os bancos de dados das bibliotecas virtuais SciELO, MEDLINE, PubMed e LILACS, sendo utilizados os seguintes descritores: “tabagismo”, “tratamento” e “Brasil”, “bupropiona” ou “vareniclina” e seus equivalentes em língua inglesa, nos últimos 10 anos. A pesquisa foi realizada até o dia 12 de abril de 2015, sendo identificados 87, 13, 25 e 10 trabalhos, respectivamente.

Dois observadores sorteados entre o grupo selecionaram os trabalhos, de forma isolada e posteriormente os confrontaram, vindo a fazer parte da pesquisa apenas aqueles escolhidos em comum pelos dois pesquisadores. Entre os trabalhos, foram eliminados aqueles que continham dados repetidos ou que não satisfizeram os critérios de inclusão, que foram: Ensaio Clínico realizado entre 2005 e 2014 no Brasil, em espanhol, português ou inglês, disponíveis gratuitamente de forma completa (*full text*); que tratassem do tratamento do tabagismo com bupropiona ou vareniclina; que contivessem as seguintes variáveis: local, número de participantes, medicamento utilizado, método (isolado ou combinado com medidas farmacológicas ou não farmacológicas) e percentual de abstenção. No final, seis artigos satisfizeram todos os critérios.

Os dados colhidos dos artigos selecionados foram agrupados em forma de tabelas e gráficos através do Microsoft Office Excel 2010.

RESULTADOS

Dos seis trabalhos selecionados, apenas Issa e colaboradores (2013)¹⁸ fizeram uso da vareniclina para tratamento do tabagismo, utilizando-a tanto de forma isolada, quando combinada com bupropiona e/ou com um inibidor seletivo da recaptção de serotonina (ISRS), sendo o mais utilizado, a sertralina. Os cinco restantes utilizaram bupropiona isoladamente, sendo que Sales e colaboradores¹⁹ e Prado e colaboradores²⁰ também combinaram a bupropiona com TRN, dando preferência aos adesivos. Issa *et al.*¹⁸ combinaram o tratamento farmacológico com visitas médicas periódicas. Issa *et al.*²¹ não utilizaram outro método não medicamentoso associado. O restante dos pesquisadores utilizou TCC como adjuvante. A média de idade dos participantes variou de 45,5 a 51,6 anos, a maioria em todos os trabalhos foi do gênero feminino, exceto em Issa *et al.* (2007)²¹ (Tabela 1).

Tabela 1 – Primeiro autor de cada trabalho selecionado, ano de publicação, local da pesquisa, idade média dos participantes, medicamentos analisados, número de participantes com divisão por gênero e métodos associados.

1º Autor	Ano	Local	Média de Idade	Medicamentos analisados	N. de participantes que utilizaram os medicamentos analisados	N. por gênero		Método associado
						Masc.	Fem.	
Chatkin	2006	Porto Alegre	47,00	BUP	253	94	159	TCC
Sales	2006	Fortaleza	48,47	BUP BUP + TRN	33 109	-	-	TCC
Haggsträm	2006	Porto Alegre	45,5	BUP	53	22	31	TCC
Issa	2007	São Paulo	51,6	BUP	100	60	40	-
Prado	2011	São Paulo	49,6	BUP BUP + TRN VAR	35 52 262	-	-	TCC
Issa	2013	São Paulo	49,9	VAR + BUP VAR + ISRS VAR + BUP + ISRS	60 79 26	-	-	Visitas Médicas

Notas: BUP = bupropiona; VAR = vareniclina; TRN = terapia de reposição nicotínica; ISRS = inibidor seletivo da receptação de serotonina; TCC = terapia cognitivo comportamental; Masc. = masculino; Fem. = feminino.

Todos os estudos avaliados submeteram os pacientes à avaliação clínica no momento da admissão no programa de cessação do tabagismo, sendo identificada a motivação para parar de fumar. A avaliação do grau de dependência a nicotina foi analisada pelo Teste de Fagerström, nem todos os trabalhos especificaram se foi pelo QTF ou TFDN. O estudo de Haggsträm *et al.*²² utilizou como critério de elegibilidade um valor no QTF de, no mínimo, quatro; Issa *et al.* (2013)¹⁸ associou a coleta de uma escala eletrônica desenvolvida no serviço: PAF (Programa de Apoio ao Fumante), um instrumento psicométrico ainda em processo de validação que avalia os seguintes sintomas: desejo, irritabilidade, ansiedade, impaciência, humor depressivo, perturbações de atenção, alterações do apetite, agitação, insônia, e dor de cabeça. Nos estudos de Chatkin *et al.*²³ e Sales *et al.*¹⁹ as amostras apresentava mais de 78% classificados com dependência a nicotina de moderada a grave pelo teste de Fagerström, enquanto os estudos de Haggsträm *et al.*²², Issa *et al.* (2007)²¹, Issa *et al.* (2013)¹⁸ e Prado *et al.*²⁰ forneceram estes dados por média do teste de Fagerström: 6,2; 6,9; 7,3 e 6,9 respectivamente.

Issa *et al.* (2013)¹⁸ não estipularam a carga tabágica dos participantes e em seu trabalho de 2007, mensuraram por cigarros/dia e não maços/ano como os demais autores. Quanto aos critérios de abstinência, apenas Sales *et al.*¹⁹ não utilizaram a concentração de COex e sim tabagismo autorreferido. Chatkin *et al.*²³ associaram à concentração de COex o tabagismo autorreferido e Prado *et al.*²⁰, após um ano de avaliação, utilizaram somente tabagismo autorreferido através de ligação telefônica (Tabela 2).

Tabela 2 – Primeiro autor de cada trabalho, ano de publicação, carga tabágica e critérios de abstinência utilizados por cada trabalho.

Autor	Ano	Carga Tabágica	Crítérios de Abstinência
Chatkin	2006	≥ 10 maços/ano	Dosagem de COex + tabagismo autorreferido
Sales	2006	Média de 33 maços/ano	Tabagismo autorreferido
Haggsträm	2006	≥ 10 maços/ano	Dosagem de COex
Issa	2007	22,15 cigarros/dia	Dosagem de COex
Prado	2011	39,7 maços/ano	Dosagem de COex até o 6º mês. Em um ano: tabagismo autorreferido por telefone
Issa	2013	-	Dosagem de COex

Nota: COex = dosagem de monóxido de carbono expirado.

As doses dos medicamentos foram as preconizadas pelos fabricantes para o tratamento, 300 mg/d de Bupropiona e 2 mg/d de Vareniclina, porém, Sales *et al.*¹⁹ e Prado *et al.*²⁰ não detalharam as posologias em suas pesquisas.

A duração do tratamento, bem como o tempo para se medir a abstinência, variou entre os trabalhos. Haggsträm *et al.*²², Issa *et al.* (2007)²¹ e Prado *et al.*²⁰ avaliaram a abstenção em menor intervalo de tempo, variando de 12 a 16 semanas. Haggsträm *et al.*²² e Prado *et al.*²⁰ também fizeram uma segunda avaliação aos 6 meses. Todas as pesquisas avaliaram a abstinência após um ano, exceto Haggsträm *et al.*²².

Os trabalhos mostraram um valor de $p \leq 0,05$ para os percentuais de abstenção, com exceção de Haggsträm *et al.*²², que apresentou $p > 0,05$ para o resultado de abstenção entre três e quatro meses (Tabela 3).

Tabela 3 – Primeiro autor de cada trabalho selecionado, ano de publicação, tratamentos utilizados e p dos percentuais de abstenção.

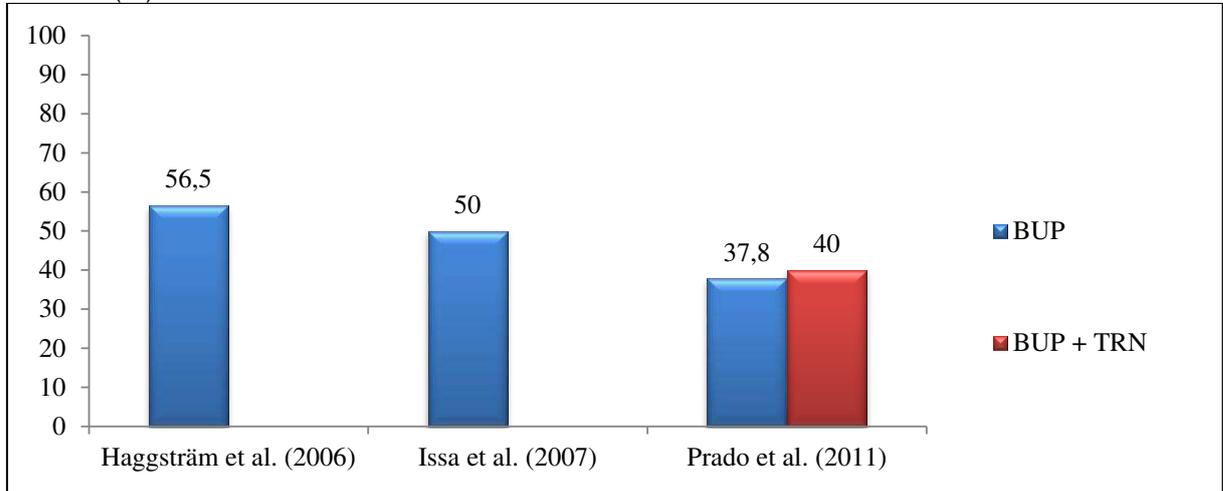
Autor	Ano	Medicamentos analisados	Posologia (mg/dia)	Duração do Tratamento	p entre 3 e 4 meses	p aos 6 meses	p em 1 ano
Chatkin	2006	BUP	300	2 m	-	-	0,03
Sales.	2006	BUP	-	Até 3 m	-	-	< 0,001
		BUP + TRN	-	-	-	-	
Haggsträm	2006	BUP	300	60 d	> 0,05	0,05	-
Issa	2007	BUP	300	12 s	< 0,05	-	< 0,05
Prado	2011	BUP	-	12 s	0,05	0,05	0,05
		BUP + TRN	-				
Issa	2013	VAR	2	-	-	-	< 0,001
		VAR + BUP	2 + 150	-	-	-	
		VAR + ISRS	2 + -	-	-	-	
		VAR + BUP + ISRS	2 + 150 + -	-	-	-	

Notas: BUP = bupropiona; VAR = vareniclina; TRN = terapia de reposição nicotínica; ISRS = inibidor seletivo da recaptação de serotonina; mg = miligramas, m = meses; s = semanas; d = dias.

Aos três meses, Haggsträm *et al.*²² obtiveram um taxa de abstinência de 56,5%, contra Issa *et al.* (2007)²¹ que, com 12 semanas, obtiveram 50% de abstinência. Prado *et al.*²⁰

realizaram avaliação em 16 semanas, obtendo 37,8% com BUP e 40% com BUP + TRN (Gráfico 1).

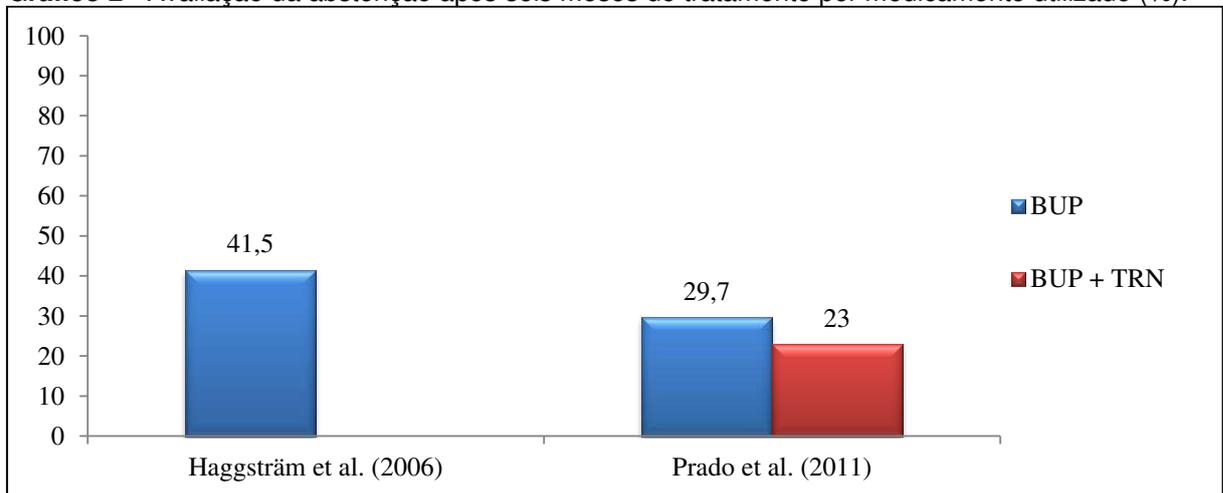
Gráfico 1 - Avaliação da abstenção após três a quatro meses de tratamento por medicamento utilizado (%).



Notas: BUP = bupropiona; TRN= terapia de reposição nicotínica.

Na avaliação aos seis meses de abstinência, Haggström *et al.*²² alcançaram 41,5% e Prado *et al.*²⁰, 29,7% com BUP e 23% com BUP + TRN (Gráfico 2).

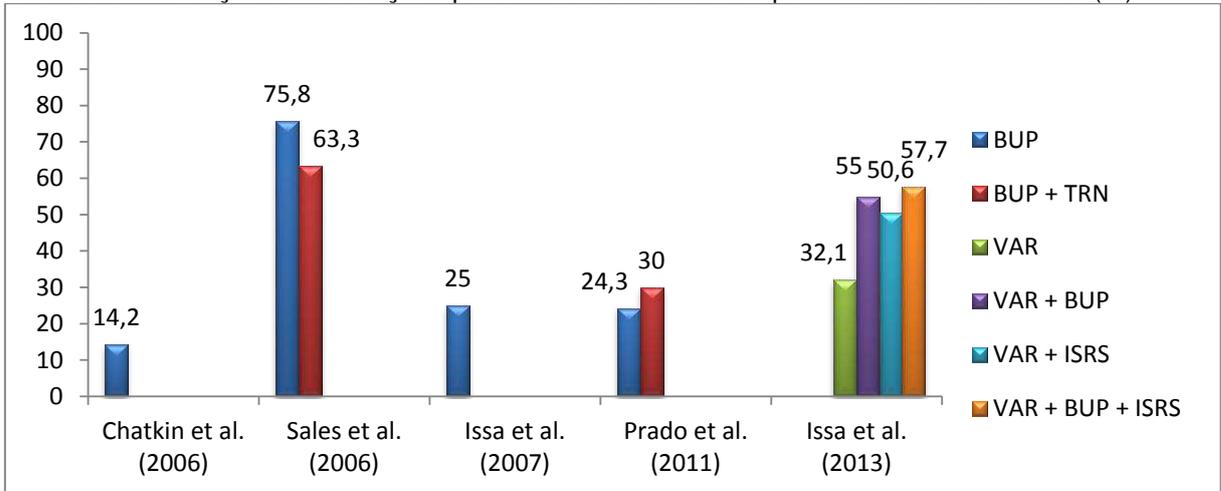
Gráfico 2 - Avaliação da abstenção após seis meses de tratamento por medicamento utilizado (%).



Notas: BUP = bupropiona; TRN= terapia de reposição nicotínica.

Após um ano, o percentual de abstinência variou de forma crescente nos seguintes estudos: Chatkin *et al.*²³, 14,2% (BUP); Prado *et al.*²⁰ 24,3% (BUP); Issa *et al.* (2007)²¹, 25% (BUP); Prado *et al.*²⁰ 30% (BUP + TRN); Issa *et al.* (2013)¹⁸, 32,1% (VAR), 50,6% (VAR + ISRS), 55% (VAR + BUP) e 57,7% (VAR + BUP + ISRS). Sales e colaboradores¹⁹ obtiveram o melhor resultado de cessação do tabagismo em um ano, com 63,3% (BUP + TRN) e 75,8% (BUP), porém, seu critério de abstinência foi apenas subjetivo (Gráfico 3).

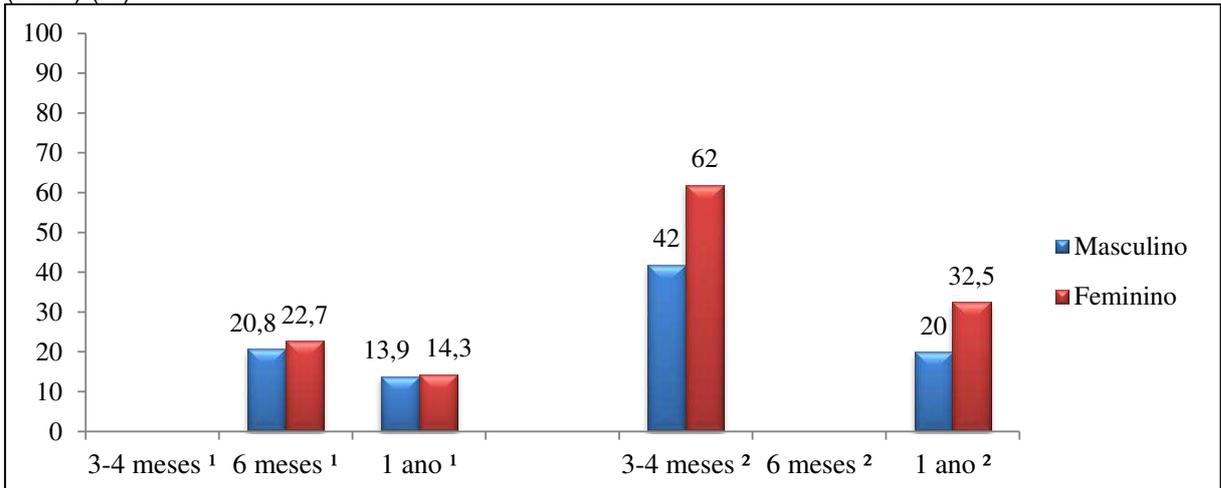
Gráfico 3 - Avaliação da abstenção após um ano de tratamento por medicamento utilizado (%).



Notas: BUP = bupropiona; TRN = terapia de reposição nicotínica; VAR = vareniclina; ISRS = inibidor seletivo da recaptação de serotonina.

Chatkin *et al.*²³ separaram a análise por gênero, referindo 20,8% de abstinência para os homens aos seis meses e 22,7% para as mulheres. Chatkin *et al.*²³ e Issa *et al.* (2007)²¹ demonstraram os percentuais em um ano, 13,9% e 20% de abstenção para o masculino e 14,3% e 32,5% para o feminino, respectivamente. Neste último trabalho, também foram apresentadas as abstinências entre 3-4 meses, sendo 42% para o masculino e 62% para o feminino (Gráfico 4).

Gráfico 4 - Avaliação da abstenção por gênero nos trabalhos de Chatkin *et al.* (2006) e Issa *et al.* (2007) (%).



Notas: (1) Dados referentes ao trabalho de Chatkin *et al.* (2006), que não apresentou resultados para abstenção entre 3-4 meses. (2) Dados referentes ao trabalho de Issa *et al.* (2007), que não apresentou resultados para abstenção em 6 meses.

DISCUSSÃO

Todos os estudos submeteram os pacientes à avaliação clínica no momento da admissão no programa de cessação do tabagismo, sendo identificada a motivação para parar de fumar e o grau de dependência a nicotina, atuando como um fator de auxílio no planejamento terapêutico, além de equiparar as amostras dos estudos na avaliação das taxas de sucesso a cada modalidade de tratamento.

Um dado amostral curioso dos estudos é que apenas no estudo de Issa *et al.* (2007)²¹ há predomínio do sexo masculino, possivelmente por se tratar do tratamento do tabagismo em portadores de doença cardiovascular, comorbidade mais prevalente no sexo masculino²⁹, ou ainda por não envolver na metodologia encontros em grupos, apenas o componente farmacológico e consultas individuais com o médico. Nos demais trabalhos houve uma procura maior por parte do sexo feminino, provavelmente devido a maior preocupação com a atenção à saúde associada a mais fácil aceitação das terapias em grupo; dados semelhantes aos encontrados em publicações anteriores, onde as mulheres se tornam mais propensas a procurar assistência^{20,24,28}.

O Ministério da Saúde determina o fornecimento da bupropiona gratuitamente, o que refletiu nas metodologias avaliadas pelos artigos. Somente o estudo de Issa *et al.* (2013)¹⁸ se propôs a avaliar os resultados da Vareniclina na população brasileira, a qual o acesso ao tratamento resulta em elevado custo financeiro, beneficiando apenas uma pequena parcela da população.

O comparativo na maioria dos estudos em relação ao sucesso terapêutico foi realizado pelo valor referente à abstinência durante um determinado período, medidos pelo teor de monóxido de carbono no ar expirado (COex < 10 ppm) e pelo tabagismo autorreferido. Sales *et al.*¹⁹ e Prado *et al.*²⁰ propuseram apenas o tabagismo autorreferido e o contato telefônico após uma ano, respectivamente, o que acabou por atuar como um limitador à confiabilidade dos dados e à comparação entre eles. Outro fato que afetou a confiabilidade dos resultados de Sales *et al.*¹⁹ é que o percentual de abstenção foi calculado sem incluir as taxas de abandono de tratamento, superestimando os valores.

O tempo de avaliação de abstinência também variou entre os estudos, sendo a definição de sucesso a abstinência que compreendia mais frequentemente os períodos de 6 meses (gráfico 3) e de 1 ano (gráfico 4).

Quando comparamos o desfecho primário de taxa de abstinência no período de três a quatro meses e em seis meses, foi comprovada a superioridade da combinação de TCC a modalidades de terapia farmacológicas. Haggström *et al.*²² obtiveram uma diferença significativa quando comparado a associação de TCC e uso da bupropiona ao placebo.

No estudo proposto por Prado *et al.*²⁰, após receberem a terapêutica farmacológica por pelo menos doze semanas, não observou-se a curto prazo (seis meses) uma diferença significativa com a reposição nicotínica associada a terapia com bupropiona e TCC, porém ao avaliar num segundo momento (um ano de acompanhamento), as taxas de sucesso para indivíduos que iniciaram a terapia farmacológica com bupropiona associada a TRN foram mais bem sucedidas, porém o método de avaliação não incluiu o COex, comprometendo a comparação entre os períodos.

O estudo de Issa *et al.* (2013)²¹, único a comparar modalidades de tratamento associadas a vareniclina numa amostra brasileira entre os artigos selecionados, avaliou a manutenção de abstinência no período de um ano. Resultando em taxas de abstinências (avaliadas pelo COex) superiores aos estudos que utilizaram a bupropiona, inclusive sendo mais eficaz que a associação desta última com TRN, confirmando o encontrado na literatura internacional, nos trabalhos de Kotz *et al.*²⁵ e Barclay²⁶. Demonstrou maior taxa de abstinência com a combinação de terapias medicamentosas não-nicotínicas e nicotínicas, bupropiona associada a vareniclina e ISRS, o que pode ser justificada por um somatório dos mecanismos de ação das drogas, em sítios diferentes da dependência química, além da relação do grupo de sucesso com um maior número de consultas, o que se justifica pelo sinergismo de efeitos colaterais e conseqüentemente a necessidade de um acompanhamento mais estreito. Estando de acordo com o estudo internacional de Rose e Behm²⁷ que identificam na terapia combinada da bupropiona e vareniclina, bons resultados em pacientes com alto grau de dependência a nicotina, ou resistentes ao tratamento com TRN isolada.

Embora exista um vislumbamento da vareniclina como uma promessa do combate ao tabagismo para a população brasileira, é fundamental compreender que a estratégia contra a dependência a nicotina deve englobar diversos fatores, contrabalanceando eficácia, segurança e especialmente o seu custo e disponibilidade, o que afeta diretamente a empregabilidade do tratamento. Diante de uma prevalência mundialmente alta do consumo do tabaco, principalmente em populações menos abastadas como é o caso da brasileira, são fundamentais políticas que disponibilizem medicações de primeira linha, a exemplo da bupropiona; mas também o desenvolvimento de ações que barateiem e suplementem alternativas ao arsenal contra o tabaco no Brasil. Estas são medidas valiosas e indispensáveis diante de uma realidade em que, o adequado tratamento do tabagismo, é mais custo-efetivo que o tratamento das doenças tabaco-relacionadas.

É fundamental o acompanhamento e vigilância do paciente quanto aos efeitos adversos e seus riscos envolvidos, mas é relevante lembrar que, o risco relacionado ao uso e dependência do cigarro e por conseqüência suas comorbidades, é muito maior do que os

eventos adversos graves consequentes das medicações; sendo uma abordagem risco-benefício válida na escolha do tratamento e em especial quando considerar a vareniclina.

Foi identificado o aumento de peso durante o tratamento com uso de ambos os tratamentos não nicotínicos, onde os pacientes que alcançaram a abstinência em um período de um ano tiveram em média ganho de 5,7 kg e 5 kg respectivamente com o uso da vareniclina e da bupropiona. Isso pode ser explicado à medida que se compreende que os fumantes pesam em geral menos do que os não fumantes, consequente da ação anorética da nicotina associada ao hábito tabagista, que promove diferença na quantidade e na qualidade dos alimentos ingeridos⁷. Assim, recomenda-se o acompanhamento nutricional do paciente, além da adequada orientação e aconselhamento quanto à atividade física e ao apoio psicológico, numa abordagem multidisciplinar do fumante, que tem no ganho de peso, principalmente em mulheres, um obstáculo para cessação do tabagismo.

Ainda pertinente ao gênero feminino, os trabalhos apresentaram maiores taxas de abstinência quando comparado ao masculino^{21,23}, porém, em nenhum dos estudos, o gênero do paciente foi identificado como uma variável de sucesso, contrariando estudos que identificaram a mulher como sendo mais propensa a recaídas²³. As mulheres possuem maior preocupação com o ganho de peso, escores de ansiedade e depressão significativamente maiores quando comparadas aos homens¹⁸. O metabolismo da nicotina é mais lento e os sintomas de abstinência são mais frequentes⁷, o que sugerem que a TRN pode ser menos efetiva neste grupo. Em contrapartida, aceitam melhor aconselhamento médico, e melhor resposta a TCC além de serem mais crentes da informação de que o tabagismo causa câncer, segundo a Diretriz para Cessação do Tabagismo⁷. Dessa forma, o combate ao tabagismo no sexo feminino se beneficia das mesmas condutas voltadas ao gênero masculino, com especial atenção a preferência a terapias não-nicotínicas, tendo em vista a pouca resposta a TRN, e ainda estratégias específicas na abordagem comportamental e multiprofissional, com enfoque no ganho ponderal de peso.

A avaliação de fatores de sucesso ou fracasso referentes à população brasileira deve ser observada em estudos clínicos e sua empregabilidade diante da prática clínica rotineira, identificando o impacto de características no comportamento do tabagismo e na sua resposta às modalidades terapêuticas. Nenhum dos artigos selecionados observou o gênero como preditor, porém, a idade, segundo Sales *et al.*¹⁹, se comportou de forma diretamente proporcional quando associada às taxas de abstinência do tratamento. A presença de comorbidades associadas atuou como um preditor de fracasso, onde pacientes mais idosos e menos doentes tiveram mais chance de sucesso.

A dependência à nicotina grave, apresentada por maiores índices no QTF, foi associada como um obstáculo ao tratamento com taxas de falhas terapêuticas mais significativas^{20,23}. Uma tentativa prévia de abandono do cigarro foi observada como um

preditor positivo¹⁹, onde a experiência anterior do fumante num modelo de combate ao tabagismo pode tê-lo condicionado a saber lidar melhor com os sintomas de abstinência, além de ter proporcionado ao fumante maior contato com informações relacionadas aos malefícios da nicotina, graças a um maior número de consultas e da TCC.

CONCLUSÃO

Esta revisão representa uma importante avaliação das condutas voltadas ao combate do tabagismo na população brasileira, em especial da sua abordagem medicamentosa e todo o seu arsenal terapêutico. A partir deste momento compreendemos melhor os regimes de tratamento e como eles se comportam perante uma situação de aplicabilidade clínica totalmente testada no Brasil; suas interações, efeitos adversos e um manejo das particularidades entre gêneros, somando um importante passo perante o desafio mundial de combate ao tabagismo.

Entre os seis trabalhos avaliados, a bupropiona prescrita isoladamente mostrou-se mais eficaz, seja em curto ou longo prazo, do que quando combinada com TRN.

Ao final de um ano, a vareniclina se mostrou superior à bupropiona isolada em alguns estudos, mas ainda assim, um trabalho revelou maior eficácia da bupropiona utilizada isoladamente. Também se mostrou ligeiramente mais eficaz quando utilizada em combinação com outros medicamentos, inclusive a bupropiona, do que quando usada isoladamente.

Nos trabalhos que abordam a abstenção por sexo, observou-se que a abstenção foi maior no sexo feminino do que no masculino, tanto em curto quanto em longo prazo.

É fundamental compreender que a estratégia contra a dependência a nicotina deve englobar diversos fatores, contrabalanceando eficácia, segurança e, especialmente, o seu custo e disponibilidade, o que afeta diretamente a empregabilidade do tratamento.

Medidas valiosas devem compreender o desenvolvimento de ações que barateiem e suplementem alternativas ao arsenal contra o tabaco no Brasil diante de uma realidade em que o adequado tratamento do tabagismo é mais custo-efetivo que o tratamento das doenças relacionadas ao tabaco.

O estudo apresentou limitações quanto às amostras atribuída a cada trabalho e a cada grupo a qual foram introduzidas terapias diferentes. Não foi encontrada uma metodologia única com critérios de seleção idênticos. Os pacientes foram submetidos a modalidades terapêuticas de durações distintas e critérios para avaliação de abstinência diferentes, o que eventualmente compromete a validação da comparação entre eles. Apenas um trabalho encontrado utilizou a vareniclina como terapia isolada ou associada, não podendo ser comparado com outros estudos.

Observamos a necessidade da criação de uma metodologia uniforme que facilite a comparação entre trabalhos do gênero e de mais estudos que abordem o tratamento do tabagismo dentro da realidade brasileira.

REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial de Saúde. Informe OMS Sobre la epidemia mundial de Tabaquismo. Genova: WHO; 2013. [acesso em: 22 fev. 2015]. Disponível em: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85382/1/WHO_NMH_PND_13.2_spa.pdf?ua=1>.
2. Organização Mundial de Saúde. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Itália: WHO; 2011. [acesso em: 12 dez. 2014]. Disponível em: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/>.
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde – 2013. Rio de Janeiro: IBGE, 2014. [acesso em: 10 dez. 2014]. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/pns/2013/default.shtm>>..
4. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Tabagismo: Um grande problema de saúde pública. Rio de Janeiro: INCA, 2007. 24 p. [acesso em: 18 mai.2015.] Disponível em: <https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CCMQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww1.inca.gov.br%2FInca%2FArquivos%2Ft_Tabagismo.pdf&ei=YulYVbX4GoOZNSaagdAG&usg=AFQjCNG48Z6Y4yगतgnQLcZyRZbl_sQX3A&sig2=xjGi8hisRWONxRe7a5ibXQ>
5. Marques, ACPR, Araújo MR, Laranjeira R, Zelaski, M. In: Gigliotti A, Guimarães A. Diretrizes Gerais para o Tratamento da Dependência Química. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2010, p. 97-114.
6. Meireles RHS, Gonçalves CMC. Abordagem do fumante. In: Viegas CAA. Tabagismo do diagnóstico à saúde pública. São Paulo: Atheneu, 2007. p. 213-216.
7. Reichert J. Tratamento farmacológico do tabagismo. In: Viegas CAA. Tabagismo do diagnóstico à saúde pública, São Paulo: Atheneu, 2007. p. 230-240.
8. Echer IC, Barreto SSM. Determinação e apoio como fatores de sucesso no abandono do tabagismo. Revista Latino-americana de Enfermagem, mai-jun. 2008. [acesso em: 21 fev. 2015.] Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rlae/v16n3/pt_18>.
9. Viegas CAA. Abordagem Breve do Fumante. In: _____. Tabagismo do diagnóstico à saúde pública, São Paulo: Atheneu, 2007. p. 214-216
10. Silva, LCC. As Doenças e os Danos. In: Silva, L.C.C. Tabagismo: doença que tem tratamento, Porto Alegre: Artmed, 2012. p. 103-108.
11. Stead LF, Pereira R, Bullen C, Mant D, Boyce JH, Cahill K, *et al.* Nicotine replacement therapy for smoking cessation. The Cochrane Library, 14 nov. 2012. [acesso em: 21 fev. 2015]. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000146.pub4/full>>.

12. Brasil. Ministério da Saúde. Formulário Terapêutico Nacional. Brasília, 2008, [acesso em: 21 fev. 2015] .Disponível em:
<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario_terapeutico_nacional_2008.pdf>.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 442, de 13 de agosto de 2004. [acesso em: 26 fev. 2014]. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2004/PT-442.htm>>.
14. Mendes ACR. Análise de custos do Programa de Cessação do Tabagismo no Sistema Único de Saúde. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Goiás, 2013, p. 20. [acesso em: 21 fev. 2015]. Disponível em:
<https://posstrictosensu.iptsp.ufg.br/up/59/o/AndreaMendes2013_atualizada.pdf>.
15. Hughes JR, Stead LF, Boyce JH, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. The Cochrane Library, 8 jan. 2014. [acesso em: 21 fev. 2015.] Disponível em:
<<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000031.pub4/references>>
16. Jorenby DE. Efficacy of Varenicline, an $\alpha\beta 2$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Placebo or Sustained-Release Bupropion for Smoking Cessation: A randomized controlled trial. The Journal of the American Medical Association- JAMA, 5 de jul. 2006. [acesso em: 21 fev. 2015.] Disponível em:
<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario_terapeutico_nacional_2008.pdf>
17. Wannmacher, L. Tratamento medicamentoso antitabagismo. Portal Saúde Direta, Brasília, março 2007. [acesso em: 21 fev. 2015]. Disponível em:
http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1340026879v4n4_antitabagismo.pdf
18. Issa JS, Abe TO, Moura S, Santos PCJL, Pereira AC. Effectiveness of Coadministration of Varenicline, Bupropion, and Serotonin Reuptake Inhibitors in a Smoking Cessation Program in the Real-Life Setting. *Nicotine Tob Res.* 2013; 15(6): p. 1146-1150. [acesso em: 12 abr. 2015]. Disponível em:
<<http://ntr.oxfordjournals.org/content/15/6/1146.long>>.
19. Sales MPU, Figueiredo MRF, Oliveira MI, Castro HN. Ambulatório de apoio ao tabagista no Ceará: perfil dos pacientes e fatores associados ao sucesso terapêutico. *J. bras. pneumol.* 2006; 32(5): p. 410-417
20. Prado GF, Lombardi EMS, Bussacos MA, Arrabal-Fernandes FL, Terra-Filho M, Santos UP. A real-life study of the effectiveness of different pharmacological approaches to the treatment of smoking cessation: re-discussing the predictors of success. *Clinics.* 2011; 66(1): p. 65-71. [acesso em: 12 abr. 2015] . Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3044573/>>.
21. Issa JS, Perez GH, Diament J, Zavattieri AG, Oliveira KU. Efetividade da Bupropiona no Tratamento de Pacientes Tabagistas com Doença Cardiovascular. *Arq. Bras. Cardiol.* 2007; 88(4): p. 434-442. [acesso em: 12 abr. 2015]. Disponível em: <
http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2007000400012&script=sci_arttext>.
22. Haggsträm FM, Chatkin JM, Sussenbach-Vaz E, Cesari DH, Fam CF, Fritscher CC. A controlled trial of nortriptyline, sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: preliminary results. *Pulm Pharmacol Ther.* 2006;19(3):205-209. [acesso em:

- 12 abr. 2015]. Disponível em:
<<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S109455390500074X>>.
23. Chatkin JM, Abreu CM, Blanco DC, Tonietto R, Scaglia N, Wagner MB, et al. No gender difference in effectiveness of smoking cessation treatment in a Brazilian real-Life setting. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(5):499-503. [acesso em: 12 abr. 2015]. Disponível em:
<<http://www.ingentaconnect.com/content/iuatld/ijtd/2006/00000010/00000005/art00005?token=00591d1a79e34479a6b977e41225f4038592c3a412176773b707b2a576b3427656c3c6a333f2566e563201f6c>>.
 24. Lotufo JPB. Avaliação do resultado terapêutico de um ambulatório antitabágico multidisciplinar. São Paulo. Tese (Doutorado em ciências) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2014. Disponível em:
<<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5141/tde-26012015-092933/publico/JoaoPauloBeckerLotufo.pdf>>. Acesso em: 22 abr. 2015
 25. Kotz D, Simpson C, Viechtbauer W, Van Schayck OCP, West R, Sheikh A. Cardiovascular and neuropsychiatric safety of varenicline and bupropion compared with nicotine replacement therapy for smoking cessation: study protocol of a retrospective cohort study using the QResearch general practice database. *BMJ Open.* 2014; 4(8): p. 1-8. [acesso em: 18 abr. 2015]. Disponível em:
<<http://bmjopen.bmj.com/content/4/8/e005281.full>>.
 26. Barclay L. Varenicline May Be More Effective Than Bupropion for Smoking Cessation. *JAMA.* 2006; 296: p. 47-71, 94-95.
 27. Rose JE, Behm FM. Combination treatment with varenicline and bupropion in an adaptive smoking cessation paradigm. *Am J Psychiatry.* 2014; 173(11): p. 1119-1205. [acesso em: 22 abr. 2015]. Disponível em:
<http://ajp.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.2014.13050595?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed>
 28. Zhu S, Melcer T, Sun J, Rosbrook B, Pierce JP. Smoking cessation with and without assistance: a population-based analysis. *Am J Prev Med.* 2000; 18: 305-311. [acesso em: 23 abr. 2015]. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10788733>>
 29. Chagas ACP, Zilli EC, Ferreira JFM, Moretti MA, Ramos RF. Saúde cardiovascular do homem brasileiro: visão da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq. Bras. Cardiol.* 2009; 93(6): 584-587. [acesso em: 20 mar. 2015]. Disponível em:
<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2009001200004](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2009001200004&lng=en)&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2009001200004>>
 30. Organização Mundial de Saúde. Informe OMS Sobre la epidemia mundial de Tabaquismo. Genova: WHO; 2013. [acesso em: 22 fev. 2015]. Disponível em:
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85382/1/WHO_NMH_PND_13.2_spa.pdf?ua=1>
 31. Organização Mundial de Saúde. Who report on the global Tobacco epidemic. Itália: WHO; 2011. [acesso em: 12 dez. 2014]. Disponível em:
<http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789240687813_eng.pdf?ua=1>.
 32. Organização Mundial de Saúde. Who report on the global Tobacco epidemic: enforcing bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship. Geneva: WHO; 2013. [acesso em: 10 dez. 2014]. Disponível em: <http://www.who.int/tobacco/global_report/2013/en/>

ANEXO A – Comprovante de Recebimento do Artigo Científico

29/06/2015 Mensagem de Impressão do Outlook.com

[Imprimir](#) [Fechar](#)

[RSC] Agradecimento pela submissão

De: **Saulo Rios Mariz** (sjmariz22@hotmail.com)
Enviada: sábado, 27 de junho de 2015 16:22:50
Para: Dra. Ana Luiza Marinho Rossoni (analuizarossoni@hotmail.com)

Dra. Ana Luiza Marinho Rossoni,

Agradecemos a submissão do trabalho "TRATAMENTO DO TABAGISMO NO BRASIL COM BUPROPIONA OU VARENICLINA NOS ÚLTIMOS 10 ANOS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA" para a revista Revista Saúde & Ciência Online.
Acompanhe o progresso da sua submissão por meio da interface de administração do sistema, disponível em:

URL da submissão:
<http://150.165.111.246/revistasaudeeciencia/index.php/RSC-UFCG/author/submission/234>
Login: analuizarossoni

Em caso de dúvidas, entre em contato via e-mail.

Agradecemos mais uma vez considerar nossa revista como meio de compartilhar seu trabalho.

Saulo Rios Mariz
Revista Saúde & Ciência Online
Os Editores
Revista Saude & Ciencia on line
<http://150.165.111.246/revistasaudeeciencia/index.php/RSC-UFCG>

<https://bay180.mail.live.com/ol/mail.mvc/PrintMessages?mkt=pt-br>