



## 16° Congresso de Iniciação Científica

# ATUALIZAÇÃO TERAPÊUTICA NO TRATAMENTO PARA DEPENDÊNCIA DO TABACO

### Autor(es)

---

MARIANA BARTALINI PERENCIN

### Orientador(es)

---

MARIA ONDINA PAGANELLI

### Apoio Financeiro

---

FAPIC/UNIMEP

### 1. Introdução

---

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (2003) o ato de fumar é um hábito com sérias conseqüências para a saúde pública, além de ser a principal causa de morte cardiovascular (BURNS, 2003) e de doenças respiratórias (MARLOW; STOLLER, 2003).

O tabagismo está relacionado, direta ou indiretamente, à morte de 4,9 milhões de pessoas por ano em todo o mundo, sendo 50% nos países em desenvolvimento. Se medidas efetivas de controle do tabagismo não forem tomadas, em 2020, esse número poderá chegar a 10 milhões de mortes, sendo 70% delas em países em desenvolvimento (OMS, 2003). Os riscos de doença associados com o cigarro são proporcionais à intensidade e à duração do hábito de fumar (BURNS, 2003). Por outro lado, a interrupção do hábito de fumar reduz o risco de doenças cardiovasculares (JONAS et al, 1992) e diminui aproximadamente 40% o risco de morbidade da doença pulmonar obstrutiva crônica (GODTFREDSSEN et al, 2002).

A reposição de nicotina (TRN) continua sendo a primeira terapia utilizada para cessar o hábito de fumar e reduzir os sintomas da síndrome de abstinência (MARLOW; STOLLER, 2003). A partir de 1997, a bupropiona, um antigo antidepressivo, começou a ser utilizada como o primeiro tratamento farmacológico não nicotínico aprovado pela FDA para cessar o hábito de fumar (LERMAN et al., 2005).

Estudo sobre o uso simultâneo da bupropiona com a nicotina aponta para resultados mais satisfatórios do abandono do hábito de fumar num período de seis meses (JORENBY et al, 1999). Contudo, apesar de estudos mostrarem que a bupropiona é segura e eficaz em tabagistas saudáveis, com doenças cardiovasculares e com doença pulmonar obstrutiva crônica leve e moderada, outros revelam que pode causar hipertensão pulmonar (PAGANELLI et al, 2006). Desta forma, o interesse na farmacoterapia

não-nicotínica tem aumentado consideravelmente nos últimos anos.

Novos fármacos como varenicline, um agonista parcial do receptor nicotínico alfa4 beta2, tem sido utilizado como farmacoterapia não-nicotínica para cessar o hábito de fumar (Tonstad, 2006). Outro produto são as vacinas de nicotina e fármacos terapêuticos que estão em desenvolvimento como rimonabant, mecamylamine, inibidores da monoamino oxidase e antagonistas de receptor de dopamina D3 (Siu e Tyndale, 2007).

Nesse sentido faz-se necessário a atualização do conhecimento na área da terapêutica para dependência do tabaco, diferenciando os fármacos mais eficazes e seguros para uso do tabagista sadio e para aquele que apresenta doenças cardiovasculares e doença pulmonar obstrutiva crônica

## **2. Objetivos**

---

1. Realizar levantamento bibliográfico sobre as formas medicamentosas utilizadas para tratamento da dependência do tabaco.
2. Analisar a eficácia e segurança dos fármacos mais utilizados no tratamento do tabagismo comparando o período de abstinência e a incidência dos efeitos adversos.
3. Avaliar o efeito destes fármacos em tabagistas com cardiopatias e com doença pulmonar crônica.

## **3. Desenvolvimento**

---

Realizou-se revisão bibliográfica nas bases Medline, Lilacs, Scielo e Cochrane – Tobacco Addiction Group, utilizando-se como estratégias de busca os seguintes unitermos: tratamento farmacológico, nicotina, bupropiona, varenicline, tabagismo, período de abstinência e efeitos colaterais. Utilizou-se a base de dados de periódicos da CAPES para busca do artigo completo. Foram selecionados artigos publicados, principalmente nos últimos 10 anos.

Os artigos foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão: estudos que avaliem a taxa de abstinência por um período superior a seis meses e os efeitos adversos em tabagistas sadios, com doenças cardiovasculares e com doença pulmonar obstrutiva.

## **4. Resultado e Discussão**

---

O tratamento para dependência do tabaco é dividido em duas linhas terapêuticas: primeira linha inclui a terapia de reposição da nicotina (TRN) e/ou Bupropiona; os fármacos de segunda linha incluem tratamentos com clonidina e nortriptilina (TONSTAD; JOHNSTON, 2006).

Dentre as formas farmacêuticas utilizadas de reposição de nicotina os tabagistas preferem o adesivo transdérmico devido à maior comodidade posológica e à melhor tolerância aos efeitos adversos. O adesivo transdérmico produz baixa concentração de nicotina no plasma e conseqüentemente seus efeitos cardiovasculares são menores (JOSEPH et al, 1996; MAHMARIAN et al, 2005). Já a goma de nicotina

requer instrução para seu uso além do sabor desagradável (LUDVIG et al, 2005). Devido à rápida absorção da nicotina pela mucosa bucal, a forma farmacêutica goma não é recomendada para pacientes cardíacos de alto risco (US Department of Health and Human Services, apud LUDVIG et al, 2005).

O antidepressivo bupropiona é o primeiro tratamento farmacológico não nicotínico aprovado pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para cessar o hábito de fumar (LERMAN et al, 2005) e apresenta maior eficácia no tratamento para dependência de nicotina em relação ao placebo (HURT et al, 1997) e ao dispositivo transdérmico de nicotina (JAMERSON et al, 2001).

O varenicline, mais novo fármaco utilizado para cessar o hábito de fumar, tem demonstrado através de ação antagonista bloqueio do efeito da nicotina, fazendo com que melhore a probabilidade de se conseguir a abstinência do hábito de fumar sem recaídas (LAM; PATEL, 2007).

Os resultados demonstraram que os três fármacos utilizados para cessar o hábito de fumar (Terapia de Reposição de Nicotina (TRN), Bupropiona e Varenicline) em tabagistas sadios apresentam taxas de abstinência maiores, em relação ao placebo, durante o período de tratamento medicamentoso e/ou logo após seu término (Figura 1). Houve declínio da taxa de abstinência no acompanhamento a longo prazo, e esta redução pode ser devido a ausência do medicamento ou aos efeitos adversos. A bupropiona apresentou maior TCA em relação à TRN, portanto maior eficácia. Por outro lado, a TCA do varenicline foi maior quando comparado a nicotina e a bupropiona.

O estudo de Joseph e colaboradores (1996) demonstrou que o tratamento com o dispositivo transdérmico de nicotina não causou um aumento significativo nos efeitos cardiovasculares, no entanto sua eficácia para parar de fumar foi limitada, principalmente a longo-prazo.

Nos estudos realizados com a bupropiona, em tabagistas com doenças cardiovasculares, observou-se diferença significativa na taxa de abstinência tanto a curto quanto a longo prazo em relação ao placebo (TONSTAD et al, 2003; RIGOTTI et al, 2006). Em tabagistas com DPOC a taxa contínua de abstinência também foi maior comparado ao placebo durante todo o período de tratamento e acompanhamento (1 ano), mostrando boa tolerância e perfil de segurança favorável (TASHKIN et al, 2001) (Figura 2). Quanto ao fármaco varenicline não foi encontrado nenhum estudo realizado em tabagistas com doenças cardiovasculares ou com DPOC.

Quanto à segurança do uso desses fármacos os estudos demonstraram que os efeitos adversos apresentados foram uma das causas da interrupção do tratamento, porém não significativa. Outro fator de não abstinência é a falta de acompanhamento (grupos de apoio) durante o período de estudo e o curto período de uso medicamentoso (Figura 3). Desta forma, os estudos demonstram o uso seguro, principalmente da TRN e bupropiona, em pacientes sadios, cardiopatas e com DPOC.

## 5. Considerações Finais

---

Considerando os estudos analisados os fármacos que oferecem uma margem de segurança e eficácia para cessar o hábito de fumar continua sendo a bupropiona e a terapia de reposição de nicotina (dispositivo transdérmico). O varenicline é um fármaco promissor que segundo os estudos apresenta uma taxa de abstinência maior, mas que no momento necessita de maiores estudos, principalmente em tabagistas com cardiopatas e com DPOC.

Novos estudos são necessários para avaliar a eficácia e segurança do uso destes fármacos, principalmente do varenicline.

## Referências Bibliográficas

---

BURNS, D. M. Epidemiology of smoking-induced cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*, 46:11-29, 2003.

GODTFREDSSEN, N. S.; VESTBO, J.; OSLER, M.; PRESCOTT, E. Risk of hospital admission for COPD following smoking cessation and reduction: a Danish population study. *Thorax*, 57:967-72, 2002.

HURT, R.D.; SACHS, D.P.L.; GLOVER, E.D.; OFFORD, K.P.; JOHNSTON, J.A.; DALE, L.C.; KHAYRALLAH, M.A.; SCHROEDER, D.R.; GLOVER, P.N.; SULLIVAN, R.; CROGHAN, I.T.; SULLIVAN, P.M. A Comparison of Sustained-Release Bupropion and Placebo for Smoking Cessation. *The New England Journal of Medicine*, 337:195-1202, 1997.

JAMERSON, B. D.; NIDES, M.; JORENBY, D. E.; DONAHUE, R.; GARRETT, P.; JOHNSTON, J. A.; FIORE, M. C.; RENNARD, S. I.; LEISCHOW, S. J. Late-term smoking cessation despite initial failure: an evaluation of bupropion sustained release, nicotine patch, combination therapy, and placebo. *Clin Ther*, 23:744-52, 2001.

JONAS, M. A.; OATES, J. A.; OCKENE, J. K.; HENNEKENS, C. H. Statement on smoking and cardiovascular disease for health care professionals. *Circulation*, 86:1664-69, 1992.

JORENBY, D.E.; LEISCHOW, S.J.; NIDES, M.A.; RENNARD, S.I.; JOHNSTON, J.A.; HUGUES, A.R., SMITH, S.S.; MURAMOTO, M.L.; DAUGHTON, D.M.; DOAN, B.S.; FIORE, M.C.; BAKER, B. A Controlled Trial of Sustained-Release Bupropion, a Nicotine Patch, or Both for Smoking Cessation. *The New England Journal of Medicine*, 340:685-691, 1999.

JOSEPH, A.M.; NRMAN, S.M.; FERRY, L.H.; PROCHAZKA, A.V.; WESTMAN, E.C.; STEELE, B.G.; SHERMAN, S.E.; CLEVELAND, M.; ANTONNUCIO, D.O.; HARTMAN, N.; McGOVERN, P.G. The safety of Transdermal Nicotine as an Aid to Smoking Cessation in Patients with Cardiac Disease. *The New England Journal of Medicine*, 335:1792-98, 1996.

LAM, S; PATEL, P.N. Varenicline: A Selective  $\alpha_4\beta_2$  Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist Approved for Smoking Cessation. *Cardiology in Review*. 15(3):154-61, 2007.

LUDVIG J, MINER B, EISENBERG MJ. Smoking cessation in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*, 149(4):565-72, 2005.

LERMAN. C; PATTERSON, F; BERRETINI, W. Treating Tobacco Dependence: State of the Science and New Directions. *Journal of Clinical Oncology*, 23(2): 10, 2005.

MARLOW, S. P.; STOLLER, J. K. Smoking cessation. *Respir Care* 48:1238-54, 2003.

MAHMARIAN, J.J.; MOYE, L. A.; NASSER, G.A.; et al. Nicotine patch therapy in smoking cessation reduces the extent of exercise –induced myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30:125-30. IN: LUDVIG, J.; MINER, B.; EISENBERG, M.J. Smoking cessation in patients with coronary artery disease. *Am Heart J*. 149(4):565-72, 2005.

Organização Mundial da Saúde. Instituto Nacional do Câncer/ Ministério da Saúde do Brasil – “Tabagismo e Saúde nos Países em Desenvolvimento”. Bruxelas: OMS, 2003.

PAGANELLI M.O., MARTINS L.C., CHAUD M.V., FERREIRA-MELO S.E., SABHA M., DO PRADO J.F., HYSLOP S., TANUS-SANTOS J.E., MORENO H.JR. Hemodynamic effects of a combination of bupropion and nicotine in anesthetized dogs. *Cardiovasc Toxicol*, 6:63-8, 2006.

RIGOTTI, N.A.; THORNIDIKE, A.N.; REGAN, S.; MCKOOL, K.; PASTERMAK, R.C.; CHANG, Y.; SWARTZ,

S.; TORRES-FINNERTY, N.; EMMONS, K.M.; SINGER, D.E. Bupropion for Smokers Hospitalized with Acute Cardiovascular Disease. The American Journal of Medicine, 119:1080-87, 2006.

SIU, E.C.; TYNDALE, R.F. Non-nicotinic therapies for smoking cessation. Annu Rev Pharmacol Toxicol. 47:541:567, 2007.

TASHKIN, D.P.; KANNER, R.; BAILEY, W.; BUIST, S.; ANDERSON, P.; GONZALES, D.; DOZIER, G.; PATEL, M.K.; JAMERSON, B.D. Smoking Cessation in Patients with Chronic Obstructive pulmonary disease: a double- blind, placebo-controlled, randomised Trial. The Lancet, 357:1571-75, 2001.

TONSTAD, S.; JOHNSTON, J.A. Cardiovascular Risks associated with smoking: a review for clinicians. In: European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, 13 (4):507-14, 2006.

TONSTAD, S.; FARSANG, C.; KLAENE, G., LEWIS, K; MANOLIS, A.; PERRUCHOUD, A.P.; SILAGY, C. van SPIEGEL, P.I.; ASTBURY, C.; HIDERA.; SWEET, R. Bupropion SR for Smoking Cessation in Smokers with Cardiovascular Disease: a Multicentre, Randomised Study. European Heart Journal. European Society of Cardiology, 24(10): 946-55, 2003.

US Department of Health and Human Services. Treating tobacco dependence: a report of the Surgeon General. Washington (DC): Department of Health and Human Services; 2000. IN: LUDVIG, J.; MINER, B.; EISENBERG, M.J. Smoking cessation in patients with coronary artery disease. Am Heart J. 149(4):565-72, 2005.

## Anexos

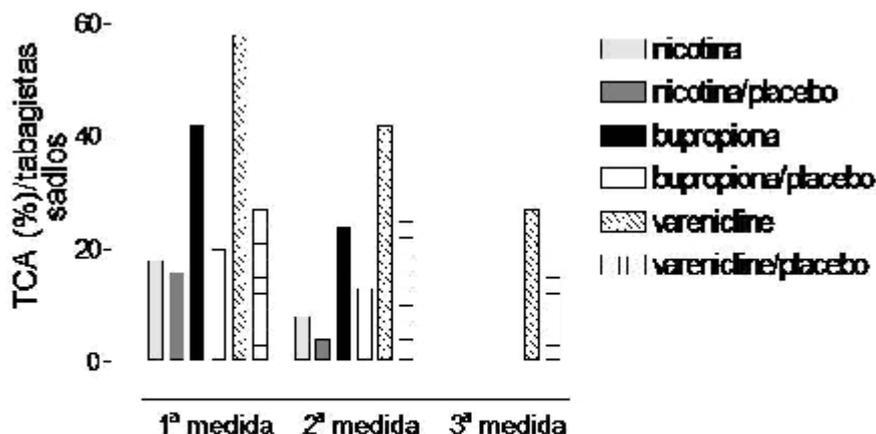


Figura 1. Taxa Contínua de Abstinência (TCA) do adesivo transdérmico de nicotina, da bupropiona e do varenicline com seus respectivos placebos, avaliados durante o período de acompanhamento do estudo (1ª, 2ª e 3ª medidas) em tabagistas saudáveis.

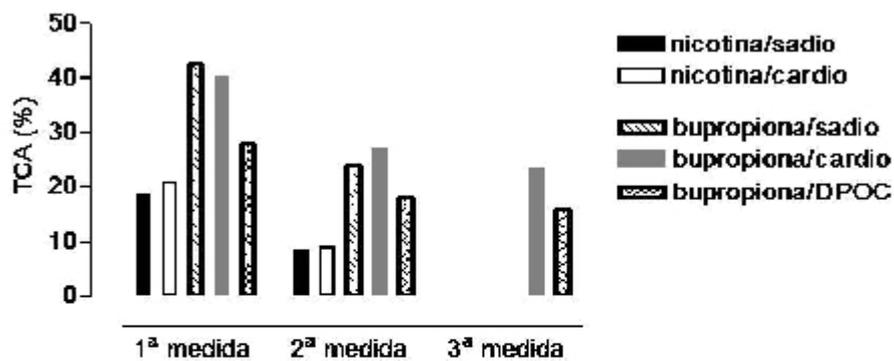


Figura 2. Taxa Contínua de Abstinência (TCA) do adesivo transdérmico de nicotina e bupropiona avaliados em tabagistas saudáveis, cardiopatas e com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC). As medidas foram analisadas durante o período de acompanhamento do estudo (1ª, 2ª e 3ª medidas).

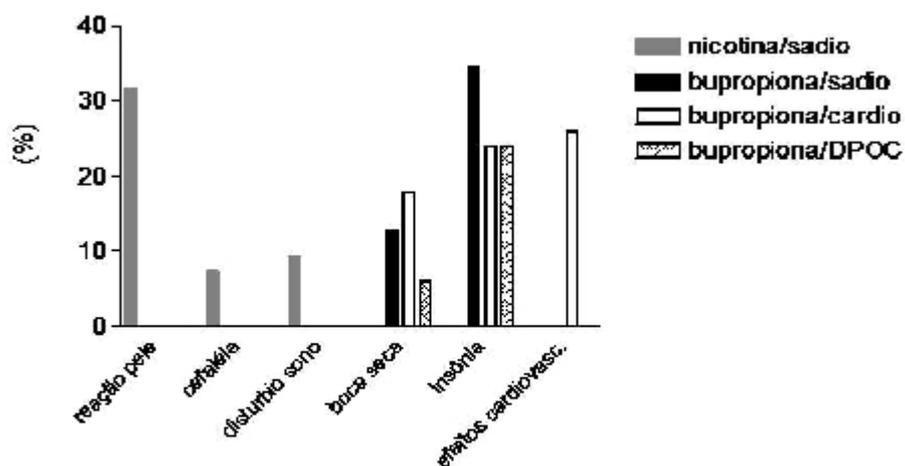


Figura 3. Porcentagem dos efeitos adversos do tratamento com adesivo transdérmico de nicotina e bupropiona em tabagistas saudáveis, com doença cardiovascular e DPOC.