

Tratamento farmacológico do tabagismo

Pharmacological Treatment of Tobacco Dependence

GUILHERME RUBINO DE A. FOCCHI¹
IVAN MÁRIO BRAUN²

Resumo

A cada ano, o tabagismo mata 5 milhões de pessoas em todo o mundo; este número tende a crescer nos próximos anos. A farmacoterapia tem grande importância no tratamento da dependência de nicotina. Este artigo faz uma revisão crítica dos principais tratamentos medicamentosos usados atualmente para o tratamento deste transtorno: a terapia de reposição de nicotina, a bupropiona e a nortriptilina.

Palavras-chave: Nicotina, farmacoterapia, reposição, bupropiona, nortriptilina.

Abstract

Each year, nicotine dependence kills five million people around the world and the morbidity and mortality due to tobacco use tends to increase in the following years. Pharmacotherapy has great importance in the treatment of nicotine dependence. This paper presents a critical review of the main pharmacotherapies presently available for the treatment of this disorder: nicotine replacement, bupropion and nortriptyline.

Keywords: Nicotine, pharmacotherapy, replacement, bupropion, nortriptyline.

Introdução

Embora as conseqüências do uso do cigarro sejam conhecidas, o tabagismo continua matando cerca de 5 milhões de pessoas por ano no mundo todo (Garret *et al.*, 2001). Somente no Brasil, cerca de 200 mil pessoas morrem a cada ano devido a doenças relacionadas ao tabagismo (Da Costa *et al.*, 2002). Estratégias educacionais mostraram-se insuficientes para mudar comportamentos relacionados ao hábito de fumar (Marques *et al.*, 2001).

A identificação da dependência de nicotina como transtorno psiquiátrico e o conhecimento crescente de sua neurobiologia levaram ao desenvolvimento, sobretudo nas últimas duas décadas, de terapias farmacológicas para essa doença. A importância dos medicamentos no tratamento do tabagismo tem crescido progressivamente, de coadjuvantes da terapia cognitivo-comportamental, os diferentes fármacos passaram a ter papel central na abordagem da maioria dos pacientes (Goldstein, 1998; Sullivan e Covey, 2002; Shiffman *et al.*,

Recebido: 21/10/2003 - Aceito: 14/09/2005

1 Mestre em Medicina (área de concentração de Psiquiatria) pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico colaborador do Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (GRE-IPq-HCFMUSP).

2 Mestre em Medicina (área de concentração de Psiquiatria) pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). Médico supervisor do Ambulatório do Grupo Interdisciplinar de Estudos de Álcool e Drogas do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (GRE-IPq-HCFMUSP).

Endereço para correspondência: Dr. Guilherme Rubino de Azevedo Focchi. GRE-IPq-HCFMUSP, 3º andar, Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 785 – 05403-010 – São Paulo – SP. Tel. (11) 3069-6960.

2001; Earles *et al.*, 2002; Fagerström, 1989). Fiore *et al.* (2000) recomendam que “exceto na presença de contra-indicações (tratamentos farmacológicos) deveriam ser empregados com todos os pacientes que estejam tentando parar de fumar”.

Os mesmos autores recomendam que, dentre os tratamentos farmacológicos, dois sejam considerados como de “primeira linha”: a reposição de nicotina e a bupropiona. Como “segunda linha”, recomendam a clonidina e a nortriptilina.

Até o presente momento, drogas como a anabasi-na, a citosina e a lobelina (análogos da nicotina), a mecamilamina (antagonista nicotínico) e os antidepressivos inibidores da recaptação de serotonina não mostraram resultados satisfatórios na manutenção da abstinência e na redução da “fissura” em tabagistas (Fagerström, 1989; Ferry, 1999; Hughes *et al.*, 2003). Estudos com a bupropiona, um ansiolítico, são raros, não controlados e não mostraram resultados em longo prazo (Robinson *et al.*, 1991). A clonidina, um agonista adrenérgico α_2 , mostrou-se superior ao placebo, mas o número de estudos existentes é pequeno. Ademais, o perfil de efeitos colaterais dessa medicação (sedação, tontura, hipotensão) e a indefinição de qual a dose mais adequada prejudicam sua indicação no tratamento (Aparici *et al.*, 1994; Ferry, 1999).

Dessa forma, o presente trabalho pretende revisar as terapias farmacológicas que mostraram sucesso em diversos estudos no tratamento da dependência de nicotina e que hoje são usadas correntemente: a terapia de reposição de nicotina (TRN) e a bupropiona (Ferry, 1999). Serão consideradas, também, combinações de diferentes produtos para reposição de nicotina, além da nortriptilina, que se mostra promissora no tratamento do tabagismo em alguns estudos (Ferry, 1999; Hughes *et al.*, 2003).

Terapia de reposição de nicotina

A nicotina é o principal componente reforçador do tabagismo (U.S. Department of Health and Human Services, 2000), porém, o prejuízo que causa é relativamente pequeno, comparado a dezenas de outras substâncias encontradas no tabaco (Schmitz *et al.*, 1997). Inquéritos epidemiológicos indicam que a maioria (70%) dos tabagistas quer parar de fumar, 34% tentam a cada ano, mas somente 2,5% o conseguem (U.S. Centers for Disease Control and Prevention, 1994); 75% a 80% recaem nos primeiros seis meses e, após um ano, no máximo 3% a 5% se mantêm sem fumar (U.S. Department of Health and Human Services, 2000). Assim, justifica-se em teoria a administração da nicotina, principalmente em médio prazo, como modo de extinguir o hábito do tabagismo. Existem, atualmente, seis produtos para TRN: goma, sistema transdérmico (adesivo, *patch*), inalador, aerossol, pastilhas sublinguais e comprimidos (Raw *et al.*, 2002). No Brasil, só dispomos da goma de 2 mg por unidade

e os sistemas transdérmicos nas versões de 21, 14 e 7 mg por unidade, com indicação de 24 horas de uso do adesivo. Acredita-se que a eficácia da TRN provém do fato de fornecer nicotina de modo mais lento e com menores picos que o tabaco, além de proporcionar, em alguns casos (aerossol nasal, inalador e goma), estimulação oral e rituais de uso (como reforçadores secundários) que substituem parcialmente aqueles do tabaco (Schneider *et al.*, 2001).

Procedeu-se a uma revisão da literatura sobre esses tópicos para verificar se a efetividade do tratamento é eficaz, o que maximiza esta eficácia e o que a limita, como a TRN se compara com outros tratamentos e quais os resultados das combinações de tratamentos.

Avaliando doses altas para reposição de nicotina em fumantes graves, Killen *et al.* (1999) distribuíram aleatoriamente 408 sujeitos que fumavam mais de 25 cigarros por dia em dois grupos. Ambos os grupos receberam adesivos de nicotina para 16 horas por dia durante seis semanas; um dos grupos recebeu adesivos de 15 mg e o outro de 25 mg de nicotina. Ambos os grupos apresentaram taxas de abstinência acima das encontradas sem tratamento (confirmadas pelos níveis de cotinina e CO), porém, não houve diferenças significativas entre as doses de nicotina, o que põe em dúvida a utilidade de adesivos de nicotina mais potentes para tabagistas mais graves.

Cruse *et al.* (2001) reportaram os resultados do tratamento de um grupo de 188 sujeitos que se apresentaram voluntariamente para tratamento em 14 sítios de uma grande empresa. Os voluntários receberam cinco sessões de aconselhamento baseado no modelo de estágios de mudança (Prochaska *et al.*, 1983) e tinham a opção de receber adesivos de nicotina. Ao final de 12 meses, os investigadores conseguiram contatar 123 pessoas. Noventa e nove por cento dos participantes usaram os adesivos e cerca de dois terços compareceram a todas as sessões de aconselhamento. Dos 123 constatados, 15% referiram não ter fumado nos últimos 12 meses e 4,9% referiram ter recaído e voltado à abstinência. Embora os autores tenham considerado os resultados promissores, este estudo apresenta algumas limitações metodológicas. Além de ter sido aberto, não foram reportadas as características demográficas do grupo, nem seu padrão de consumo, as informações sobre abstinência foram coletadas ao final dos 12 meses e não houve validação bioquímica da abstinência relatada.

Em outro trabalho, George *et al.* (2000) distribuíram, aleatoriamente, 45 pacientes esquizofrênicos e esquizo-afetivos, em um grupo de 17, que recebeu terapia de grupo da American Lung Association e tratamento com adesivo de nicotina de 21 mg por dia, por dez semanas e um grupo de 38 pacientes tabagistas esquizofrênicos que recebeu dez semanas de tratamento com adesivo de nicotina. Os resultados foram semelhantes para os dois grupos de psicoterapia, tendo tido taxas maiores de sucesso associadas à combinação de antipsicóticos atípicos com

adesivo de nicotina, quando comparadas a antipsicóticos típicos com adesivos de nicotina (após 12 semanas e seis meses), com base nas medidas de nível de CO. Como não houve controle da TRN, não se sabe se a eficácia resultou da combinação desta com o antipsicótico atípico ou da combinação deste com a terapia. É interessante que os antipsicóticos atípicos, que melhoram sobremaneira os sintomas negativos da esquizofrenia, tenham melhorado o prognóstico do tabagismo, visto que existem evidências de que o uso do cigarro diminui estes mesmos sintomas, efeito este inclusive bem mais limitado com aerossol de nicotina (Smith *et al.*, 2002). O antipsicótico atípico pode ter funcionado, portanto, nesses pacientes, como um fármaco antidependência de nicotina.

Hurt *et al.* (2000) avaliaram o uso de adesivos associados a aconselhamento comportamental mínimo. O estudo foi realizado em duas cidades diferentes, com 101 adolescentes que receberam os adesivos de nicotina durante seis semanas e atendimentos de seguimento após 12 semanas e seis meses. O estudo não foi controlado com placebo, e a avaliação baseou-se no relato de abstinência e na validação bioquímica por CO expirado e pela concentração plasmática de cotinina. As taxas de abstinência às seis semanas (10%) e aos seis meses (5%) não sugeriram eficácia do adesivo de nicotina. As evidências indicam que contatos prolongados aumentam o índice de abstinência, o que talvez seja especialmente importante em adolescentes.

Em um estudo para avaliar o impacto da cobertura do tratamento do tabagismo por planos de saúde, Schaufli *et al.* (2001) alocaram aleatoriamente 1.204 sujeitos para um tratamento controle (*kit* de auto-ajuda) ou para um tratamento com o *kit* de auto-ajuda, TRN e um programa de aconselhamento para a cessação em grupo. A taxa de abstinência após um ano de seguimento foi significativamente maior no grupo tratado (18%) do que no grupo controle (13%). O estudo sugere que o tratamento para tabagismo nos moldes empregados é eficaz e tem boa relação custo-benefício. Os resultados deste estudo não tiveram validação bioquímica.

Para avaliar a eficácia e segurança do adesivo em um ambiente de venda livre sem prescrição, Hays *et al.* (1999) dividiram 958 sujeitos em três grupos: um grupo usou adesivo de nicotina de 22 mg por 24 horas sem custos, outro recebeu adesivo placebo, também sem custos; e o terceiro grupo participou de um estudo aberto, no qual o adesivo precisava ser adquirido pelos sujeitos. Após seis e 24 semanas, os dois grupos que usaram o medicamento ativo apresentaram taxas de abstinência superiores ao placebo. Os relatos de abstinência foram confirmados pelo CO expirado.

Apenas um estudo comparou formalmente a eficácia de quatro das TRN: adesivo, goma, aerossol nasal e inalador (Hajek *et al.*, 1999). Quinhentos e quatro fumantes que procuraram tratamento, em uma clínica especializada, foram alocados a cada um dos tratamentos acima e a aconselhamento breve. Ao cabo de 12

semanas, as taxas de abstinência contínuas validadas bioquimicamente foram 20%, 21%, 24% e 24% para a goma, o adesivo, o aerossol e o inalador, respectivamente. A efetividade foi equivalente entre os quatro produtos para reposição de nicotina e não houve diferenças no alívio de sintomas de abstinência. No entanto, a aderência ao uso foi alta para o adesivo, baixa para a goma e muito baixa para o aerossol e para inalador.

Por enquanto, não há conclusões definitivas sobre a superioridade de um tratamento farmacológico ou outro (Lancaster *et al.*, 2000).

TRN combinada a outros tratamentos

Na prática clínica, a combinação de tratamentos farmacológicos é freqüentemente recomendada (U.S. Department of Health and Human Services, 2000, Schneider *et al.*, 2001). A TRN pode ser eficaz mesmo quando isolada, mas sua efetividade aumenta quando associada a abordagens comportamentais (Coleman e West, 2001; Fiore *et al.*, 2000).

Blondal *et al.* (1999) observaram que a combinação de adesivo de nicotina com aerossol nasal foi mais eficaz que o adesivo usado isoladamente, porém, o estudo não permite esclarecer se isto foi devido apenas à uma maior dose total de nicotina (Lancaster *et al.*, 2000) ou se pode haver vantagem na associação de duas formas de reposição de nicotina.

Bohadana *et al.* (2000) realizaram um estudo prospectivo duplo-cego do efeito da adição de um adesivo de nicotina de 15 mg nas primeiras seis semanas de tratamento com o inalador. A combinação do inalador com o adesivo de nicotina foi significativamente mais eficiente do que a associação de inalador de nicotina e adesivo placebo. As taxas de abstinência foram significativamente maiores para o grupo que recebeu os dois tratamentos ativos do que no grupo que recebeu apenas o inalador. Após 12 meses, estas taxas foram, respectivamente, 19,5% e 14%. Entretanto, este estudo não esclarece se esta diferença foi devida ao uso de modalidades diferentes de TRN ou se somente à administração de uma dose maior de nicotina nas primeiras seis semanas.

Jorenby *et al.* (1999) conduziram um estudo prospectivo duplo-cego controlado com placebo para comparar o efeito da bupropiona, do adesivo de nicotina, da associação de bupropiona e adesivo de nicotina ao efeito de placebo. A casuística consistiu de 893 sujeitos e o seguimento foi realizado por 12 meses, com validação bioquímica dos resultados. Todos os sujeitos receberam aconselhamento comportamental e o período de tratamento foi de nove semanas. Além disto, houve breves telefonemas de suporte mensais do terceiro ao 11^o mês. As avaliações foram realizadas nas semanas 10, 12, 26 e 52. Após um ano, as taxas de abstinência foram 15,6% para o placebo, 16,4% para o adesivo de nicotina, 30,3% para a bupropiona e 35,5%

para a associação de bupropiona e adesivo. Os autores concluem que a bupropiona de liberação prolongada, isolada ou associada ao adesivo de nicotina, resultou em taxas de abstinência de longo prazo significativamente mais elevadas que o adesivo de nicotina isolado ou o placebo. Embora as taxas de abstinência tenham sido mais altas para a associação de bupropiona e adesivo de nicotina do que para a bupropiona isolada, a diferença não foi estatisticamente significativa.

Em outro estudo, Jamerson *et al.* (2001) constataram que a bupropiona administrada por nove semanas, isoladamente ou associada ao adesivo de nicotina, era mais eficaz, em curto e longo prazo (até um ano), que o adesivo isolado ou o placebo, em pacientes que não apresentaram sucesso nas primeiras três semanas de tratamento. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre o grupo de bupropiona e o de bupropiona associada a adesivo de nicotina.

Nos 31% de 578 pacientes (representando o percentual que estava abstinente após um tratamento de oito semanas com adesivo de nicotina), Hurt *et al.* (2003) não observaram redução das recaídas com uso de bupropiona, nem início de sintomas de abstinência naqueles que não haviam parado com o adesivo.

Shiffman *et al.* (2001) observaram que, nos sujeitos que utilizaram adesivo de nicotina, a associação de um material computadorizado de orientação para cessar o tabagismo, individualmente adaptado, associado a adesivo de nicotina, foi mais eficaz, após seis e 12 semanas, que a associação do guia padrão do usuário para o respectivo adesivo, com este e uma fita de áudio sobre interrupção do tabagismo. Deve-se notar que o tempo de observação foi curto, dado o grande índice de recaídas após seis meses e um ano, que habitualmente ocorrem. Além disso, as taxas de abstinência não foram bioquimicamente verificadas.

Em estudo de mesma duração, Shiffman *et al.* (2000a) observaram, também, uma maior eficácia da combinação de goma com material computadorizado individualmente adaptado em relação ao grupo-padrão que recebeu a goma, as instruções de uso e uma fita de áudio sobre interrupção do tabagismo.

O aumento de peso, que freqüentemente se segue à interrupção do tabagismo, é um dos argumentos que fumantes apresentam para manter o hábito e nele recair. Danielsson *et al.* (1999) mostraram que o uso de goma de nicotina associada à terapia comportamental de reeducação alimentar, com dieta de muito poucas calorias pode ajudar mulheres a parar de fumar e controlar o peso.

Segundo um estudo de Jessen *et al.* (2003) em 12 homens, o acréscimo de 100 mg diários de cafeína a gomas de 1 ou 2 mg de nicotina leva a um efeito termogênico que pode aumentar o efeito de controle de peso da nicotina, em longo prazo.

Eliasson e Smith (1999) demonstraram que tabagistas e usuários de goma de nicotina possuem

níveis plasmáticos mais elevados de leptina, que pode estar associada à síndrome de resistência à insulina e, portanto, a um menor peso. Assim, o menor peso dos tabagistas pode estar relacionado, pelo menos em parte, a um estado patológico. Esta informação poderia ser usada para motivar a interrupção do tabagismo, apesar do prognóstico de um aumento inicial de peso.

Acredita-se que, nos primeiros dias, a eliminação e a minoração dos sintomas de abstinência ajude a evitar recaídas. Em longo prazo, os fatores de recaída parecem ser, em grande parte, independentes da síndrome de abstinência.

Em um estudo para comparar a efetividade de diferentes formas de reposição de nicotina no alívio de sintomas de abstinência, Hurt *et al.* (1998) realizaram um estudo simples-cego, em que 91 fumantes foram alocados ao acaso para receber 1 mg de nicotina por aerossol nasal, 4 mg de nicotina por goma ou, então, placebos equivalentes. Os sintomas de abstinência foram avaliados 30 e 120 minutos depois da administração dos fármacos. O procedimento foi repetido três vezes e houve confirmação bioquímica do estado dos sujeitos pela concentração sérica de cotinina, depois do primeiro procedimento. Neste estudo, o aerossol nasal de 1 mg nicotina levou a alívio mais imediato de sintomas de abstinência de nicotina, quando comparado à goma de 4 mg de nicotina e a aerossol nasal de soro fisiológico (placebo). Os autores sugerem que o aerossol nasal (para alívio mais imediato) seja associado à goma, que minoraria a abstinência mais prolongadamente.

Carton *et al.* (2000) observaram em 25 sujeitos que um traço mais freqüente em tabagistas que na população geral, que poderia ser traduzido aproximadamente por “procura de emoções” (*sensation seeking*), está associado a uma maior presença de sintomas de anedonia e embotamento afetivo, cansaço e anergia, antes e durante a interrupção do tabagismo, mas não está associado a menor sucesso de um tratamento com adesivos de nicotina.

Carton *et al.* (2002) observaram, em 25 sujeitos, 14 com história de depressão e 11 sem tais antecedentes, que a presença, antes do tratamento com adesivo de nicotina, de falta de busca de prazer e cansaço prediziam maior índice de recaídas. Sintomas que aparecessem depois do início do tratamento não estavam relacionados ao índice de recaídas.

Concluindo, apesar da qualidade ainda insatisfatória da maioria dos estudos, há uma substancial literatura a respeito da reposição de nicotina. O conjunto das evidências aponta de modo consistente para a efetividade da TRN, seja na sua forma pura, utilizando-se apenas um dos produtos de TRN disponíveis (Hurt *et al.*, 1998; Killen *et al.*, 1999; Hays *et al.*, 1999; Haustein, 2000; Shahan *et al.*, 2000; Coleman e West, 2001; Cruse *et al.*, 2001), seja, possivelmente, quando da associação de mais de um produto de TRN (Blondal *et al.*, 1999; Bohadona *et al.*, 2000) ou em combinação com outras

abordagens, farmacológicas (Jorenby *et al.*, 1999; Covey *et al.*, 2000; Lancaster *et al.*, 2000; Jamerson *et al.*, 2001) ou comportamentais (Silagy *et al.*, 2000a; Silagy *et al.*, 2000b; Shiffman *et al.*, 2000a; Shiffman *et al.*, 2001; Silagy *et al.*, 2001; Schauffler *et al.*, 2001; Silagy *et al.*, 2002). Resultados inconclusivos foram infreqüentes (George *et al.*, 2000), assim como os que sugerem ineficácia (Hurt *et al.*, 2000). Este conjunto de evidências faz com que se recomende o uso sistemático da TRN, principalmente, em pacientes que fumem dez ou mais cigarros por dia (Fiore *et al.*, 2000; Raw *et al.*, 2002).

Bupropiona

A bupropiona é uma aminocetona que inibe a recaptação de noradrenalina e de dopamina nas sinapses, atuando como antidepressivo. Atinge o máximo de concentração plasmática em três horas e liga-se fortemente a proteínas plasmáticas; sua meia-vida é de cerca de 19 horas, sendo que sua metabolização é hepática e a excreção, renal, atinge o estado de equilíbrio (*steady-state*) em cinco dias (Holm e Spencer, 2000). A bupropiona é contra-indicada em pacientes com antecedentes de epilepsia não controlada, traumatismo craneiocefálico, anorexia e bulimia e não deve ser usada concomitantemente a inibidores da monoaminoxidase (IMAO). Seus efeitos colaterais mais freqüentes são náuseas, cefaléia e insônia (Ferry e Johnston, 2003; Holm e Spencer, 2000).

Não se sabe ao certo o mecanismo pelo qual a bupropiona age na dependência de nicotina; pode ser que ela atue pela redução do transporte neuronal de dopamina e noradrenalina ou mesmo pelo antagonismo a receptores nicotínicos, pela redução da compulsão pelo uso de cigarros; embora relevante, o tratamento da comorbidade depressiva não explica todo o seu efeito (Balfour, 2001; Jorenby, 2002).

Embora de uso mais recente do que a reposição de nicotina, diversos estudos mostram de modo consistente a efetividade da bupropiona no tratamento da dependência de nicotina. Ela é útil em várias populações e, como a reposição de nicotina, também é considerada como primeira escolha no tratamento do tabagismo (Sims e Fiore, 2002; Ferry e Johnston, 2003; Tonstad, 2002; George *et al.*, 2002; Jorenby, 2002; Hughes *et al.*, 2003). Neste trabalho, serão considerados estudos sobre a bupropiona realizados nos últimos cinco anos.

Um estudo duplo-cego randomizado envolvendo 91 pacientes não-deprimidos, que fumavam mais de 25 cigarros ao dia, avaliou a efetividade da bupropiona no tratamento de tabagistas graves (Shiffman *et al.*, 2000b). Foram excluídos voluntários com comorbidade clínica ou psiquiátrica. O estudo durou três meses e os pacientes foram avaliados pela escala de Fagerström, dosagem de cotinina urinária e dosagem de CO no ar expirado. Constatou-se que, em dose de até 300 mg por dia, a bupropiona foi mais eficaz do que o placebo. Não houve vantagem da bupropiona em relação ao placebo na redução da "fissura" por nicotina (Shiffman *et al.*,

2000b). Observe-se que, neste estudo, a casuística é pequena e o tempo de seguimento é curto.

Outro estudo com casuística maior (n = 144) mostrou que a bupropiona na dose de até 300 mg ao dia é eficaz no tratamento do tabagismo, em estudo realizado por 14 semanas. Entretanto, o estudo não é controlado, e foi realizado em população específica (militares), que apresentam maiores prevalências de uso de nicotina que a população geral (Earles *et al.*, 2002).

Cerca de 90% dos esquizofrênicos fumam e, nesta população, o tratamento da dependência de nicotina parece ser mais difícil. George *et al.* (2002) avaliou a efetividade da bupropiona em um estudo duplo-cego, em que 32 pacientes esquizofrênicos foram alocados ao acaso para receber 300 mg de bupropiona ou placebo. Foram excluídos do estudo pacientes com patologias clínicas, sendo que os incluídos tinham seu quadro psicótico estabilizado com neurolépticos, devendo manifestar seu desejo de parar de fumar, a duração do estudo foi de dez semanas, após seis meses foi realizado seguimento por telefone. Os autores concluíram que neste caso a bupropiona, na dose de 300 mg ao dia, é vantajosa em relação ao placebo na manutenção da abstinência do cigarro. Saliente-se neste caso que a amostra é pequena e o tempo de estudo é curto, e que novamente a população é específica, com maior prevalência de uso de nicotina que a população geral; além disso, o uso de neurolépticos para controle clínico dos pacientes da amostra poderia influir na ação da bupropiona durante o tratamento, devido à interação medicamentosa.

Estudo mais recente com americanos negros (Ahluwalia *et al.*, 2002), de desenho duplo-cego, com casuística maior (n = 600) também mostrou vantagem da bupropiona em relação ao placebo na manutenção da abstinência de nicotina. Também neste caso foram excluídas patologias clínicas e após seis meses, foi realizado seguimento dos pacientes por telefone. A duração do estudo foi de sete semanas, em pacientes que fumavam pelo menos dez cigarros ao dia, cerca de 70% da amostra estudada eram do sexo feminino e foi realizado aconselhamento psicológico durante oito semanas. Apesar da casuística maior, deve-se frisar que a população negra tem padrão diferente de metabolização hepática de algumas drogas e que a população feminina, em maioria no estudo, tem padrão diverso de evolução da dependência de nicotina, em que pese a comorbidade depressiva na manutenção do uso de cigarros (Ferry, 1999).

Desse modo, a bupropiona tem mostrado resultados benéficos no tratamento do tabagismo, mas deve-se considerar, em estudos subseqüentes, casuísticas maiores da população geral e estudos de duração maior, na medida em que a abstinência em longo prazo constitui objetivo primordial (Ferry, 1999).

Nortriptilina

A nortriptilina constitui amina tricíclica secundária, atuando como antidepressivo. Tem meia-vida plasmática de 12 a

56 horas, sendo metabolizada no fígado e excretada pelos rins. No tratamento da depressão, esta substância tem ação maior na “janela terapêutica”, ou seja, no intervalo de doses entre 50 a 150 mg por dia, sendo que pode perder seu afeito em doses maiores. A nortriptilina bloqueia a recaptção de noradrenalina na pré-sinapse, aumentando sua concentração na fenda sináptica; tem como efeitos colaterais boca seca, tremores, visão turva e sedação; não deve ser usada com IMAOs, na concomitância de cardiopatias (infarto agudo do miocárdio, arritmias, bloqueios de ramo), crises convulsivas e glaucoma (Ferry, 1999). Apesar dos efeitos colaterais descritos, a nortriptilina pode ser vantajosa como tratamento alternativo do tabagismo, pois tem menor efeito anticolinérgico se comparada a outros tricíclicos, e menor risco de provocar convulsões, além de ter custo menor que a bupropiona (Hall *et al.*, 1998).

Há poucos estudos de tratamento da dependência de nicotina com a nortriptilina. Essa droga, entretanto, tem-se mostrado promissora (Hughes *et al.*, 2003).

Hall *et al.* (1998) mostraram que a nortriptilina é vantajosa em relação ao placebo na manutenção da abstinência do cigarro. Participaram de estudo duplo-cego, randomizado controlado, 199 pacientes deprimidos e com idade mínima de 18 anos. O estudo teve duração de 12 semanas, sendo que a partir da quarta semana os pacientes passaram a participar de sessões de terapia cognitivo-comportamental, juntamente à terapia medicamentosa. O seguimento foi feito até 64 semanas do início do estudo e a dose da medicação foi de até 100 mg ao dia. Neste caso, ressalte-se que os pacientes estavam deprimidos, o que dificulta a avaliação de como o antidepressivo atuou no tratamento do tabagismo; além disso, a dose da medicação poderia ser aumentada, na medida em que fosse bem tolerada pelos pacientes, haja vista sua ação na “janela terapêutica”.

Prochazka *et al.* (1998) também encontraram vantagem do uso da nortriptilina em relação ao placebo em estudo duplo-cego, onde 106 pacientes receberam nortriptilina até 75 mg ao dia e 108 pacientes receberam placebo. Os pacientes alocados na amostra não tinham comorbidade depressiva e fumavam pelo menos dez cigarros ao dia, sendo a duração do estudo de 12 semanas. Foram excluídas comorbidades clínicas. Nesse estudo, a amostra é maior, sendo que os pacientes não apresentavam comorbidade psiquiátrica, em comparação ao estudo anterior. Porém, o tempo de avaliação é curto, e novamente, poder-se-ia usar dose maior do fármaco, pois este foi bem tolerado.

Por fim, estudo brasileiro, mais recente (Da Costa *et al.*, 2002), também mostrou vantagem da nortriptilina no tratamento do tabagismo em relação ao placebo. Nesse estudo duplo-cego, 78 pacientes receberam nortriptilina até 75 mg ao dia, em comparação a 68 pacientes do grupo controle. Os pacientes alocados na amostra fumavam pelo menos 15 cigarros diariamente, e não apresentavam comorbidade psiquiátrica. O estudo teve duração de seis semanas, sendo que durante cinco semanas, os pacientes participaram de sessões de aconselhamento e terapia cognitivo-comportamental, além de receberem medicação. Os pacientes foram avaliados pelas escalas de Beck e Fagerström. Após três meses, foi realizado seguimento por telefone. Este trabalho, diferentemente dos demais, mostrou a utilidade do uso da nortriptilina em pacientes com contagem na escala de Fagerström maior que 7 pontos, ou seja, os dependentes de nicotina mais graves. Entretanto, o tempo de estudo é curto, a amostra é pequena e a medicação poderia ser usada em dose maior, pois foi bem tolerada.

Dessa forma, a nortriptilina tem-se mostrado promissora, mas são necessários mais estudos para a comprovação de sua utilidade no tratamento da dependência de nicotina, inclusive no que diz respeito à dose ideal desse antidepressivo.

Conclusão

Nestes últimos 15 anos, houve notável avanço no tratamento farmacológico do tabagismo. Em 1989, Fagerström chamava a atenção para a necessidade de se desenvolver mais estudos controlados com alocação ao acaso e com avaliações duplamente cegas, com número maior de sujeitos, maior tempo de avaliação e instrumentos mais específicos de análise, no sentido de discernir grupos de gravidade e diferenciar tratamentos na população geral. Hoje, Fiore *et al.* (2000) assinalam que há tratamentos eficazes para o tabagismo e recomendam o emprego de medicamentos para virtualmente todo paciente que esteja tentando parar de fumar. Mesmo assim, o aumento da efetividade e a manutenção da abstinência em longo prazo são desafios para futuros estudos em farmacoterapia da dependência de nicotina. Afinal, infelizmente, esta ainda é uma doença cuja morbimortalidade tende a crescer nos próximos anos (Jarvik e Henningfield, 1988; Hays e Ebbert, 2003).

Referências bibliográficas

- AHLUWALIA, J.S.; HARRIS, K.J.; CATLEY, D.; OKUYEMI, K.S.; MAYO, M.S. - Sustained-release bupropion for smoking cessation in African Americans: a randomized controlled trial. *JAMA* 288:468-74, 2002.
- APARICI, M.; FERNANDEZ-GONZÁLEZ, A.L.; ALEGRIA, E. - Clonidina en el tratamiento de la deshabituación tabáquica. Comparación con chicles de nicotina *Rev Clin Esp* 194:453-6, 1994.
- BALFOUR, D. - The pharmacology underlying pharmacotherapy for tobacco dependence: a focus on Bupropion. *Int J Clin Pract* 55:53-7, 2001.
- BLONDAL, TH.; GUDMUNDSSON, L.J.; OLAFSDOTTIR, I.; GOSTAVSSON, G.; WESTIN, A. - Nicotine nasal spray with nicotine patch for smoking cessation: randomised trial with six-year follow-up. *British Medical Journal*, v. 318, p. 285-9, 1999.
- BOHADANA, A.; NILSSON, F.; RASMUSSEN, TH.; MARTINET, Y. - Nicotine inhaler and nicotine patch as a combination therapy for smoking cessation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Archives of Internal Medicine*, v. 160, p. 3128-34, 2000.
- CARTON, S.; LEHOUEZEC, J.; LAGRUE, G.; JOUVENT, R. - Early emotional disturbances during nicotine patch therapy in subjects with and without a history of depression. *Journal of Affective Disorders*, v. 72, p. 195-9, 2002.
- CARTON, S.; LEHOUEZEC, J.; LAGRUE, G.; JOUVENT, R. - Relationships between sensation seeking and emotional symptomatology during smoking cessation with nicotine patch therapy. *Addictive Behaviors*, v. 25, p. 653-62, 2000.
- COLEMAN, T.; WEST, R. - Newly available treatments for nicotine addiction. *British Medical Journal*, v. 322, p. 1076-7, 2001.
- COVEY, L.S.; SULLIVAN, M.A.; JOHNSTON, J.A.; GLASSMAN, A.H.; ROBINSON, M.D.; ADAMS, D.P. - Advances in non-nicotine pharmacotherapy for smoking cessation. *Drugs*, v. 59, p. 17-31, 2000.
- CRUSE, S.M.; FORSTER, N.J.D.; THURGOOD, G.; SYS, L. - Smoking cessation in the workplace: results of an intervention programme using nicotine patches. *Occupational Medicine*, v. 51, p. 501-6, 2001.
- DA COSTA, C.L.; YOUNES, R.N.; LOURENÇO, M.T. - Stopping smoking: a prospective, randomized, double-blind study comparing Nortriptyline to placebo *Chest* 122:403-8, 2002.
- DANIELSSON, T.; RÖSSNER, S.; WESTIN, Å. - Open randomised trial of intermittent very low energy diet together with nicotine gum for stopping smoking in women who gained weight in previous attempts to quit. *British Medical Journal*, v. 319, p. 490-4, 1999.
- EARLES, J.; FOLEN, R.A.; MINDY, M.A.; KELLAR, M.; GERALDE, R.; DYDEK, G. - Clinical effectiveness of sustained-release bupropion and behavior therapy for tobacco dependence in a clinical setting. *Mil Med* 167:923-5, 2002.
- ELIASSON, B.; SMITH, U. - Leptin levels in smokers and long-term users of nicotine gum. *European Journal of Clinical Investigation*, v. 29, p. 145-52, 1999.
- FAGERSTRÖM, K.O. - Treatment of nicotine dependence *Prog Brain Res* 79:321-6, 1989.
- FERRY, L.; JOHNSTON, J.A. - Efficacy and safety of Bupropion SR for smoking cessation: data from clinical trials and five years of postmarketing experience *Int J Clin Pract* 57:224-30, 2003.
- FERRY, L.H. - Non-nicotine pharmacotherapy for smoking cessation. *Prim Care* 26:653-69, 1999.
- FIORE, M.C., BAILEY, W.C., COHEN, S.J. *et al.* - *Treating Tobacco Use and Dependence*. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. June 2000.
- GARRET, B.E.; ROSE, C.A.; HENNINGFIELD, J.E. - Tobacco addiction and pharmacological interventions *Exp Opin Pharmacother* 2:1545-55, 2001.
- GEORGE, T.P.; VESSICCHIO, J.C.; TERMINE, A.; BREGARTNER, T.A.; FEINGOLD, A.; ROUNSAVILLE, B.J. - A placebo controlled trial of bupropion for smoking cessation in schizophrenia. *Biol Psychiatr* 52:53-61, 2002.
- GEORGE, T.P.; ZIEDONIS, D.M.; FEINGOLD, A. *et al.* Nicotine transdermal patch and atypical antipsychotic medications for smoking cessation in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, v. 157, p. 1835-42, 2000.
- GOLDSTEIN, M.G. - Bupropion sustained release and smoking cessation *J Clin Psychiatr* 59:66-72, 1998.
- HAJEK, P.; WEST, R.; FOULDS, J.; NILSSON, F.; BURROWS, S.; MEADOW, A. Randomized comparative trial of nicotine polacrilex, a transdermal patch, nasal spray, and an inhaler. *Archives of Internal Medicine*, v. 159, p. 2033-8, 1999.
- HALL, S.M.; REUS, V.I.; MUNHOZ, R.F.; SEES, K.L.; HUMPFLEET, G.; HARTZ, D.T. Nortriptyline and cognitive behavioral therapy in the treatment of cigarette smoking *Arch Gen Psych* 55:683-90, 1998.
- HAUSTEIN, K.O. - Pharmacotherapy of nicotine dependence. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, v. 38, p. 273-90, 2000.
- HAYS J.T.; EBBERT, J.O. - Bupropion for the treatment of tobacco dependence: guidelines for balancing risks and benefits. *CNS Drugs* 17:71-83, 2003.
- HAYS, J.T.; CROGHAN, I.T.; SCHROEDER, D.R. *et al.* - Over-the-counter nicotine patch therapy for smoking cessation: results from randomized, double-blind, placebo-controlled, and open-label trials. *American Journal of Public Health*, v. 89, p. 1701-7, 1999.
- HOLM, K.J.; SPENCER, C.M. - Bupropion: a review of its use and the management of smoking cessation *Drugs* 59:1007-24, 2000.
- HUGHES, J.R.; STEAD, L.F.; LANCASTER, T. - Antidepressants for smoking cessation (Cochrane Review) *The Cochrane Library. Issue 2*, 2003. Oxford Update Software.
- HURT, R.D.; CROGHAN, G.A.; BEED, S.D.; WOLTER, T.D.; CROGHAN, I.T.; PATTEN, C.A. - Nicotine patch therapy in 101 adolescent smokers – efficacy, withdrawal symptom relief, and carbon monoxide and plasma cotinine levels. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*, v. 154, p. 31-7, 2000.

- HURT, R.D.; KROOK, J.E.; CROGHAN, I.T. *et al.* - Nicotine patch therapy based on smoking rate followed by bupropion for prevention of relapse to smoking. *Journal of Clinical Oncology*, v. 21, p. 914-20, 2003.
- HURT, R.D.; OFFORD, K.P.; CROGHAN, I.T. *et al.* - Temporal effects of nicotine nasal spray and gum on nicotine withdrawal symptoms. *Psychopharmacology*, v. 140, p. 98-104, 1998.
- JAMERSON, B.; NIDES, M.; JORENBY, D.E. *et al.* - Late-term smoking cessation despite initial failure: an evaluation of bupropion sustained release, nicotine patch, combination therapy, and placebo. *Clinical Therapeutics*, v. 23, p. 744-52, 2001.
- JARVIK, M.E.; HENNINGFIELD, J.E. - Pharmacological treatment of tobacco dependence. *Pharmacol Biochem Behav* 30:279-94, 1988.
- JESSEN, A.B.; TOUBRO, S.; ASTRUP, A. - Effect of chewing gum containing nicotine and caffeine on energy expenditure and substrate utilization in men. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 77, p. 1442-7, 2003.
- JORENBY, D. - Clinical efficacy of bupropion in the management of smoking cessation *Drugs* 62:25-35, 2002.
- JORENBY, D.E.; LEISCHOW, S.J.; NIDES, M.A. *et al.* - A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *New England Journal of Medicine*, v. 340, p. 685-91, 1999.
- KILLEN, J.D.; FORTMANN, S.P.; LAURIE, D.; STRAUSBERG, L.; VARADY, A. - Do heavy smokers benefit from higher dose nicotine patch therapy? *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, v. 7, p. 226-33, 1999.
- LANCASTER, T.; STEAD, L.; SILAGY, C.H.; SOWDEN, A. - Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the *Cochrane Library*. *British Medical Journal*, v. 321, p. 355-8, 2000.
- MARQUES, A.C.P.R.; CAMPANA, A.; GIGLIOTTI, A.P.; LOURENÇO, M.T.C.; FERREIRA, M.P.; LARANJEIRA, R. - Consenso sobre tratamento da Dependência de Nicotina. *Rev Bras Psiquiatr* 23:210-14, 2001.
- PHARMACIA & UPJOHN (patrocinadores) - Nicorette gum – monograph. 22 p. Adis International Lmted., 1992 (reimpresso em 1997).
- PROCHASKA, J.O.; DICLEMENTE, C.C. - Stages and processes of self-change of smoking: toward an integrative model of change. *Journal of Consultation and Clinical Psychology*, v. 51, p. 390-5, 1983.
- PROCHAZKA, A.V.; WEAVER, M.J.; KELLER, R.T.; FRYER, G.E.; LICARI, P.A.; LOFASO, D. - A randomized trial of Nortriptyline for smoking cessation *Arch Int Med* 158:2035-9, 1998.
- RAW, M.; ANDERSON, P.; BATRA, A. *et al.* - WHO Europe evidence based recommendations on the treatment of tobacco dependence. *Tobacco Control*, v. 11, p. 44-6, 2002.
- ROBINSON, M.D.; SMITH, W.A.; CEDERSTROM, E.A.; SUTHERLAND, D.E. - Buspirone effect on tobacco withdrawal symptoms: a pilot study *J Am Board Fam Pract* 4:89-94, 1991.
- SCHAUFFLER, H.H.; McMENAMIN, S.; OLSON, K.; BOYCE-SMITH, G.; RIDEOUT, J.K. - Variations in treatment benefits influence smoking cessation: results of a randomised controlled trial. *Tobacco Control*, v. 10, p. 175-80, 2001.
- SCHMITZ, J.M.; JARVIK, M. E.; SCHNEIDER, N.G. - Nicotine. In: LOWINSON, J.H.; RUIZ, P.; MILLMAN, R.B.; LANGROD, J.G., eds. *Substance Abuse – a comprehensive textbook*. Williams and Wilkins, pp. 276-293, 1997.
- SCHNEIDER, N.G.; OLMSTEAD, R.E.; FRANZON, M.A.; ERIK, L. - The nicotine inhaler: clinical pharmacokinetics and comparison with other nicotine treatments. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 40, p. 661-84, 2001.
- SHAHAN, T.A.; ODUM, A.L.; BICKEL, W.K. - Nicotine gum as substitute for cigarettes: a behavioral economic analysis. *Behav Pharmacol* 11(1):71-9, 2000.
- SHIFFMAN, S.; JOHNSTON, J.A.; KHAYRALLAH, M.; ELASH, C.A.; GWALTNEY, C.J.; PATY, J.A. - The effect of Bupropion on nicotine craving and withdrawal *Psychopharmacology* (Berl.) 148:33-40, 2000b.
- SHIFFMAN, S.; PATY, J.; ROHAY, J.; DIMARINO, M.E.; GITCHELL, J. - The efficacy of computer-tailored smoking cessation material as a supplement to nicotine polacrilex gum therapy. *Archives of Internal Medicine*, v. 160, p. 1675-81, 2000a.
- SHIFFMAN, S.; PATY, J.; ROHAY, J.; DIMARINO, M.E.; GITCHELL, J. - The efficacy of computer-tailored smoking cessation material as a supplement to nicotine patch therapy. *Drug and Alcohol Dependence*, v. 64, p. 35-46, 2001.
- SILAGY, C.; MANT, D.; FOWLER, G.; LANCASTER, T. - b- Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database System Review*, v. 3, p. 201-10, 2000.
- SILAGY, C.; MANT, D.; FOWLER, G.; LANCASTER, T. - Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database System Review*, v. 2, p. 163-7, 2000.
- SILAGY, C.; MANT, D.; FOWLER, G.; LANCASTER, T. - Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database System Review*, v. 3, p. 208-15, 2001.
- SILAGY, C.; MANT, D.; FOWLER, G.; LANCASTER, T. - Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database System Review*, v. 4, p. 150-7, 2002.
- SIMS, T.H.; FIORE, M.C. - Pharmacotherapy for treating tobacco dependence: what is the ideal duration of therapy? *CNS Drugs* 16:653-62, 2002.
- SMITH, R.C.; SINGH, A.; INFANTE, M.; KHANDAT, A.; KLOOS, A. - Effects of cigarette smoking and nicotine nasal spray on psychiatric symptoms and cognition in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, v. 27, p. 479-97, 2002.
- SULLIVAN, M.A.; COVEY, L.S. - Nicotine dependence: the role of antidepressants and anxiolytics *Curr Opin Investig Drugs* 3:262-7, 2002.
- TONSTAD, S. - Use of sustained release Bupropion in specific patient populations for smoking cessation *Drugs* 62: 37-43, 2002.
- U.S. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION - Cigarette ssntion and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2000.