



Esta tese encontra-se redigida segundo o Novo Acordo Ortográfico.

# Índice

<b>ABREVIATURAS</b>	<b>4</b>
<b>RESUMO</b>	<b>5</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUÇÃO</b>	<b>9</b>
<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b>	<b>11</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>12</b>
1. Cessação Tabágica	12
2. Nicotina e dependência	13
3. Terapêutica farmacológica	19
3.1. Terapêutica de substituição de nicotina	20
3.1.1. Sistemas transdérmicos	24
3.1.2. Gomas de nicotina	26
3.1.3. Pastilhas de nicotina	27
3.1.4. Comprimidos sublinguais de nicotina	27
3.1.5. Spray nasal	28
3.1.6. Spray oral	28
3.1.7. Inalador de nicotina	29
3.2. Terapêutica não nicotínica	30
3.2.1. Bupropiona	30
3.2.2. Vareniclina	33
3.2.3. Nortriptilina	35
3.2.4. Clonidina	37
3.2.5. Cítisina	38
4. O futuro da farmacoterapia na cessação tabágica	39
4.1. Vacinas de nicotina	40
4.2. Fármacos que interagem com os recetores GABA ou com os recetores NMDA	42
<b>DISCUSSÃO E CONCLUSÃO</b>	<b>44</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>49</b>

## **Abreviaturas**

CB1 – Recetor canabinóide do subtipo 1

ClCr – *Clearance* de creatinina

DGS – Direção Geral de Saúde

DSM-IV – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV

DSM-V – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V

FDA – *Food and Drug Administration*

GABA – Ácido gama-aminobutírico

IC – Intervalo de confiança

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

nAChRs – Recetores nicotínicos da acetilcolina

NMDA – N-metil-D-aspartato

OMS – Organização Mundial de Saúde

RAMs – Reações adversas medicamentosas

SNC – Sistema Nervoso Central

SNS – Sistema Nacional de Saúde

SR – *Slow Release*

TSN – Terapia de substituição de nicotina

VTA – *Ventral tegmental área*

## Resumo

**Introdução:** O consumo de tabaco deve ser encarado como uma doença crónica com recaídas, a qual precisa de tratamento e prevenção, sendo uma causa importante de morbilidade prematura e de mortalidade. A cessação tabágica surge como um processo complexo que depende de vários fatores, onde a farmacoterapia é fundamental no auxílio do fumador que pretende deixar de fumar.

**Objetivos:** Este trabalho pretende rever e analisar a bibliografia das diferentes farmacoterapias prescritas nas consultas de cessação tabágica e conhecer a sua eficácia. Também serão abordados os novos fármacos os quais estão, atualmente, em investigação e desenvolvimento.

**Materiais e métodos:** Realizou-se uma revisão da bibliografia publicada entre 2009 e 2015, após pesquisa na PubMed. Também foram consultados livros e *guidelines* da Organização Mundial de Saúde, o sítio da internet do INFARMED e da agência europeia de medicamentos, circulares normativas da Direção Geral de Saúde, a Revista Portuguesa de Clínica Geral e outros livros.

**Resultados:** A nicotina é um agonista dos recetores nAChRs, sendo a principal substância responsável pela indução dos mecanismos neurológicos de dependência e recompensa associados ao tabaco. A terapia de substituição de nicotina existe em várias formas farmacêuticas e todas são igualmente eficazes, sendo uma terapêutica bastante segura, apesar de existirem contraindicações à sua utilização. A bupropiona além de ser eficaz na cessação tabágica, também é bem tolerada. Contudo, é necessário respeitar as interações medicamentosas, as contraindicações e os casos em que são necessários ajustes de doses ou mesmo suspensão do fármaco. A vareniclina também aumenta as probabilidades de cessação tabágica, estando associada a reações adversas que o médico assistente deve estar alerta. A

nortriptilina é eficaz na cessação tabágica, porém a sua segurança é questionável. A clonidina ajuda na cessação tabágica em comparação com o placebo, mas tem um perfil de segurança desfavorável, o que implica monitorização e vigilância médica das reações adversas. A citisina é farmacologicamente semelhante à vareniclina e é eficaz na cessação tabágica, sendo um fármaco que apresenta, aparentemente, uma boa segurança. As vacinas de nicotina parecem ser a farmacoterapia mais promissora para o futuro da cessação tabágica, apesar de ainda serem necessários mais estudos.

Discussão e Conclusão: As principais farmacoterapias utilizadas na cessação tabágica com eficácia comprovada são a terapêutica de substituição de nicotina, a bupropiona e a vareniclina, sendo fármacos de primeira linha. Outros fármacos também eficazes na cessação tabágica e utilizados como farmacoterapia de segunda linha são a nortriptilina, a clonidina e a citisina. Cada fármaco apresenta o seu perfil de segurança, pelo que a seleção da farmacoterapia depende não só do contexto clínico do fumador, mas também da sua preferência.

Palavras-chave: Cessação tabágica, Farmacoterapia, Eficácia, Segurança, Cuidados de Saúde Primários

### ***Abstract***

Introduction: Tobacco consumption should be seen as a chronic disease with relapses, which needs treatment and prevention and is an important cause of premature morbidity and mortality. Smoking cessation appears as a complex process that depends on several factors, being the pharmacotherapy an essential approach to help the smoker quit.

**Objectives:** This study aims to review and analyze the literature of different prescribed drug therapies in smoking cessation and understand its efficacy. It will also be addressed the new drugs that are being recently investigated and developed.

**Methods:** After a searching in Pubmed, it was conducted a review of the literature published between 2009 and 2015. It was also consulted books and guidelines of the World Health Organization, the website of the INFARMED, European Medicines Agency and the Portuguese Health Ministry, the Portuguese General Clinic Magazine and other relevant books.

**Results:** Nicotine is an agonist of nAChRs receptors and the main substance responsible for induction of the neurological mechanisms of addiction and reward associated with tobacco. The nicotine replacement therapy exists in different pharmaceutical formulations and are all equally effective, being a very safe treatment, although there are contraindications for their use. Bupropion, as well as being effective in smoking cessation, is also well tolerated. However, it is necessary to respect drug interactions, contraindications and where adjustments are needed in doses or even suspension of the drug. Varenicline also increases the probability of smoking cessation and is associated with adverse effects that the physician should be alert. Nortriptyline is effective in smoking cessation, but has a questionable safety. Clonidine aid in smoking cessation compared with placebo, however, it has a poor safety profile, which entails medical monitoring of adverse effects. The cytisine is pharmacologically similar to varenicline and is effective in smoking cessation, with a drug that has apparently good security. Nicotine vaccines appear to be the most promising pharmacotherapy for the future of smoking cessation, although they still require further study.

**Discussion and Conclusion:** The main pharmacotherapies used in smoking cessation with proven efficacy are nicotine replacement therapy, bupropion and varenicline, as first-line drugs.

Other drugs also effective in smoking cessation and used as second-line pharmacotherapy are nortriptyline, clonidine and cytisine. Each drug has its safety profile, so the selection of pharmacotherapy depends not only on the clinical context of the smoker, but also of their choice.

**Keywords:** Smoking cessation, Pharmacotherapy, Efficacy, Safety, Primary Health Care



## Introdução

O tabaco surgiu nas Américas e, em 1492, chegou à Europa através dos navegadores espanhóis de Cristovão Colombo, sendo introduzido em Portugal no século XVI. A planta do tabaco pertence à família *Solanaceae*, sendo a planta mais cultivada denominada de *Nicotiana tabacum* devido a Jean Nicot de Villemain, embaixador francês em Portugal no século XVI, que recomendava as propriedades medicinais da planta. A substância que pode induzir dependência ficou, assim, conhecida como nicotina. Em 1950, os malefícios do tabaco são mencionados em estudos epidemiológicos que relacionaram o consumo de tabaco com o desenvolvimento de neoplasia do pulmão e outras patologias.<sup>1</sup>

O tabagismo foi introduzido na sociedade e permaneceu devido à sua divulgação, promoção e facilidade de provocar dependência, tanto que a epidemia do tabagismo atingiu proporções pandémicas. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2013, 21% da população adulta mundial eram fumadores, 950 milhões de homens e 177 milhões de mulheres. Um total de 1.1 biliões de fumadores a nível mundial.<sup>2</sup> Anualmente, ocorrem 6 milhões de mortes no mundo por consumo de tabaco e este valor poderá atingir mais de 8 milhões, em 2030, se não forem tomadas medidas preventivas.<sup>3</sup>

Em Portugal, segundo o estudo *Global Burden of Disease 2010* coordenado pelo *Institute for Health Metrics and Evaluation*, o número total de mortes por consumo de tabaco foi de, aproximadamente, 11000 pessoas fumadoras ou ex-fumadoras, ou seja, rondava os 10.3% do número total de óbitos do ano de 2010. Em 2012, num estudo numa amostra representativa da população portuguesa verificou-se que mais de um quarto dos indivíduos, com idades entre 15 e 64 anos, consumiu tabaco no último mês e no último ano.<sup>4</sup>

A cessação tabágica é um processo complexo, dependendo de vários aspetos desde a fase de pré-contemplação até à descontinuação completa do consumo com possível recaída. A resolução desta problemática engloba interesses económicos e políticos, questões sociais e problemas na área da saúde, transcendendo o âmbito pessoal. De modo a dar resposta a este problema, o Sistema Nacional de Saúde (SNS) oferece consultas de cessação tabágica em Agrupamentos dos Centros de Saúde e em alguns Hospitais para tratar a dependência do tabaco, sendo estes essenciais para conseguir a curto prazo uma diminuição da taxa de consumo de tabaco no país. Assim, a farmacoterapia surge como um método importante e necessário para auxiliar o fumador a deixar de fumar, diminuindo não só os sintomas de abstinência, mas também o desejo de fumar. Contudo, deve-se salientar que outros métodos não farmacológicos também ajudam na cessação tabágica, sendo o seu papel fundamental para atingir-se a abstinência tabágica a médio e a longo prazo.

Deste modo, pretende-se com o presente trabalho rever e analisar a bibliografia das diferentes farmacoterapias prescritas nas consultas de cessação tabágica, em Portugal, e conhecer, segundo os autores, a sua eficácia na cessação tabágica.

Assim, será realizada uma revisão dos conceitos de dependência de nicotina e os mecanismos fisiopatológicos associados a esta dependência. Também será elaborada uma revisão de cada um dos fármacos comercializados em Portugal: terapêutica de substituição de nicotina (TSN), bupropiona, vareniclina, nortriptilina e clonidina. Também serão revistos outros fármacos ou formas farmacêuticas comercializadas em outros países. No final, serão abordados os novos fármacos que estão em investigação e puderam vir a revolucionar a farmacoterapia na cessação tabágica.

## **Materiais e Métodos**

A revisão da literatura é um processo complexo no qual é necessário fazer um inventário e uma análise crítica a um conjunto vasto de publicações, sejam artigos de revisão, artigos científicos ou outros documentos importantes para a conceptualização e clarificação do tema em estudo. Nesta revisão, em cada artigo ou documento foram analisados os seguintes conceitos em estudo: a farmacoterapia, os fármacos mais eficazes na cessação tabágica dos últimos anos (de 2009 a 2015), bem como o seu perfil de segurança.

A revisão da literatura foi feita através da pesquisa e seleção de artigos de revisão, artigos de científicos originais e meta-análises na PubMed. Os termos pesquisados foram *smoking cessation*, *pharmacotherapy*, *efficacy* e *primary health care*. Os filtros utilizados foram a data de publicação nos últimos 7 anos (a partir de 01/01/2009) e artigos publicados na língua portuguesa e inglesa. Os artigos foram selecionados através do título e leitura crítica do resumo, escolhendo aqueles que de uma forma clara e objetiva abordavam o tema em estudo. Após a seleção dos artigos, procedeu-se à sua leitura integral e colocação por ordem em que foram consultados.

Também foram consultados livros e *guidelines* da Organização Mundial de Saúde (*World Health Organization* - [www.who.int](http://www.who.int)), o sítio da internet do INFARMED (Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde - [www.infarmed.pt](http://www.infarmed.pt)) e da agência europeia de medicamentos (<http://www.ema.europa.eu/ema/>) e circulares normativas da Direção Geral de Saúde (DGS – [www.dgs.pt](http://www.dgs.pt)) nomeadamente: “Portugal prevenção e controlo do tabagismo em números – 2014”; “Programa-tipo de atuação em cessação tabágica” e “Cessação tabágica e ganho ponderal – linhas de orientação”.

As teses ou outros livros publicados sobre o tema da cessação tabágica foram consultados e colocados na bibliografia.

# Resultados

## 1. Cessação Tabágica

O consumo de tabaco deve exigir por parte dos profissionais de saúde, em particular os médicos de família uma redobrada atenção e ser encarado como uma doença cr nica, com recaídas que precisam de tratamento e prevenção. O consumo de tabaco continua a ser considerado pela OMS uma importante causa de morbidade prematura e de mortalidade, sendo a consulta médica uma excelente oportunidade para avaliar a extensão do consumo de tabaco e a promoção da cessação tabágica.<sup>5</sup> A cessação tabágica está indicada para qualquer fumador, não importa a sua idade ou anos de hábitos tabágicos.

Portugal, tal como outros países, tem dedicado atenção e legislado no sentido de melhor tratar esta doença cr nica. O “Programa Tipo de Atuação na Cessação Tabágica” publicado pela DGS orienta a atuação clínica para uma abordagem global e o mais abrangente possível do fumador. Existem dois tipos de intervenção na abordagem clínica do fumador: as intervenções breves, que podem ser realizadas em qualquer contacto do utente com o profissional de saúde, ou as intervenções de apoio intensivo realizada por profissionais habilitados e treinados na área da cessação tabágica.<sup>6</sup> A maioria dos fumadores que são integrados em programas de cessação tabágica do SNS (Serviço Nacional de Saúde) necessitam e têm vantagem em que lhes seja prescrita terapêutica farmacológica, para além de outras abordagens mais psicológicas, igualmente importantes, mas que não estão no âmbito dos objetivos desta tese. A terapêutica farmacológica tem vantagens claras, diminuindo a compulsão do fumador em relação aos cigarros e atenuando a síndrome de privação da nicotina.

A escolha da farmacoterapia deve ter em conta a preferência do doente e o contexto clínico deste.<sup>7</sup>

## 2. Nicotina e dependência

Existem diferentes formas de tabaco que podem ser preparadas de maneiras diversas como os cigarros, os cachimbos, os charutos, os *bidis*, os cachimbos de água, o tabaco de mascar, o *snus*, entre outros produtos.<sup>8</sup> Os produtores de tabaco introduziram uma nova geração de produtos que podem apelar ao consumidor, pois utilizam aromas ou sabores, sendo novos métodos de consumo. O cigarro eletrónico utiliza o calor para libertar a nicotina, em vez de usar um método de combustão como o cigarro convencional. Atualmente, também é comercializado em diversos países como uma alternativa aos cigarros.<sup>9</sup> Este é apresentado ao público e comercializado como um método de cessação tabágica, ou seja, uma estratégia de redução da carga tabágica. Contudo, os cigarros eletrónicos contêm nicotina em níveis indeterminados, o vapor produzido é um composto irritante e é mais económico do que o consumo dos cigarros. Tanto que, na Europa é cada vez mais comum a experimentação com cigarros eletrónicos por parte da população jovem. Assim, o cigarro eletrónico acaba por promover o tabagismo, pelo que não se recomenda a sua promoção como um método de cessação tabágica. No entanto, caso o utente opte por utilizar o cigarro eletrónico como um adjuvante em vez de outros métodos de cessação tabágica, não existe uma forte contra-argumentação a contradizer a escolha do fumador.<sup>8</sup>

Todas as formas de tabaco têm em comum a libertação de nicotina para o sistema nervoso central (SNC), provocando dependência.<sup>8</sup> A nicotina é uma substância alcalóide e altamente

tóxica presente no tabaco e responsável por provocar uma dependência tão intensa como a heroína ou cocaína.<sup>10</sup> E, apesar das diferenças farmacodinâmicas e químicas entre as várias drogas, estas atuam nas mesmas regiões cerebrais como na área tegmentar ventral (*VTA, ventral tegmental area*), no núcleo *accumbens* e no córtex pré-frontal (sistema mesolímbico, responsável pelos mecanismos de recompensa).<sup>11</sup>

A nicotina pode provocar dependência caracterizada pelo comportamento compulsivo persistente e periódico de utilizar uma substância para sentir os seus efeitos psíquicos e/ou físicos ou para evitar os sintomas de privação, após a sua suspensão.<sup>12</sup> Na DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV*), a utilização do tabaco estava na categoria de dependência de nicotina e na DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V*) foi substituída por uma nova categoria que consiste nos distúrbios relacionados com o tabaco. Contudo, apesar de ter ocorrido esta alteração semântica, a nicotina presente no tabaco continua a ser uma substância que provoca dependência, pelo que o fumador tem desejo de fumar e pode desenvolver tolerância à substância. Caso esta seja retirada, pode manifestar sintomas de privação como irritabilidade, frustração e raiva, ansiedade, dificuldade de concentração, aumento do apetite, agitação psicomotora, humor depressivo e insónia.<sup>13</sup>

Os fumadores com comorbilidades associadas ao tabaco têm dificuldade em abandonar permanentemente o hábito tabágico. Tanto que 70% dos sobreviventes a um enfarte cardíaco voltam a fumar em cerca de um ano (40% fumam enquanto ainda estão no hospital), e cerca de 50% dos doentes com cancro do pulmão voltam a fumar após a cirurgia.<sup>10</sup>

A compreensão e o estudo dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes no processo de desenvolvimento da dependência na nicotina são relevantes para entender não só os mecanismos de ação dos diferentes fármacos utilizados na cessação tabágica, mas também o mecanismo de ação dos novos fármacos que estão atualmente em investigação.

A nicotina é um agonista dos recetores nicotínicos da acetilcolina (nAChRs). Os recetores nicotínicos e os recetores muscarínicos pertencem ambos à família dos recetores da acetilcolina. Os nAChRs são recetores constituídos por canais iónicos ou ionotrópicos ativados por ligandos e permeáveis a catiões ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$ ). Estes recetores estão expressos no sistema nervoso central e periférico (principalmente nos gânglios do sistema nervoso autónomo). São formados por cinco subunidades ( $\alpha_1$ - $\alpha_{10}$ ,  $\beta_1$ - $\beta_4$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\gamma$ ) que se combinam para formar um recetor funcional e todas as subunidades estão presentes nos mamíferos, exceto a subunidade  $\alpha_8$  que só existe nas aves.<sup>11,12</sup>

A nicotina ao atuar nos recetores nAChRs induz uma libertação da maioria dos neurotransmissores por todo o cérebro. Assim, pensa-se que vários sistemas de neurotransmissão estão envolvidos nos mecanismos de recompensa da nicotina e nas adaptações neurológicas que ocorrem pela sua utilização de forma contínua e prolongada, induzindo dependência e sintomas de abstinência.<sup>14,15</sup>

O mecanismo mais estudado e conhecido na dependência de nicotina é o sistema mesolímbico que tem origem na área tegmentar ventral, no mesencéfalo, e projeta-se para o núcleo accumbens, no núcleo estriado ventral. A nicotina, à semelhança de outras drogas, envolve o sistema mesolímbico e os nAChRs incluído nesse sistema. No sistema nervoso central (SNC) são especialmente relevantes os recetores nAChRs  $\alpha_4\beta_2$ , os quais estão presentes nos neurónios dopaminérgicos da área tegmentar ventral, no mesencéfalo. Deste modo, com a exposição à nicotina estes recetores são estimulados e libertam dopamina na área tegmentar ventral e no núcleo *accumbens*, o que promove a dependência por várias drogas.<sup>6,9</sup>

A nicotina, ao estimular os nAChRs presentes nos neurónios glutaminérgicos, provoca a libertação de glutamato na área tegmentar ventral, no núcleo *accumbens*, no córtex pré-frontal e no hipocampo. O glutamato é um neurotransmissor excitatório que, por sua vez, vai estimular

os recetores de glutamato localizados nos neurónios dopaminérgicos. Os neurónios dopaminérgicos projetam-se para diferentes áreas cerebrais e aumentam a libertação de dopamina no núcleo *accumbens*, na amígdala e no córtex frontal.<sup>7</sup>

Os níveis de GABA (ácido gama-aminobutírico), um neurotransmissor inibitório, também aumentam devido à nicotina, uma vez que esta estimula os nAChRs dos neurónios gabaminérgicos.<sup>15</sup> Os neurónios de glutamato aferentes para a área tegmentar ventral estimulam os neurónios de dopamina e os neurónios gabaminérgicos aferentes para área tegmentar ventral inibem os neurónios de dopamina. Na administração crónica de nicotina, os nAChRs localizados nos neurónios gabaminérgicos dessensibilizam rapidamente, mas os nAChRs nos neurónios de glutamato necessitam de doses superiores de nicotina para dessensibilizarem. Este delicado equilíbrio resulta num aumento nos níveis de dopamina no núcleo *accumbens*, a área terminal dos neurónios da área tegmentar ventral.<sup>12,15</sup>

A norepinefrina também tem os seus efeitos na indução de dependência na nicotina, embora o seu papel não tenha sido tão investigado como nos neurotransmissores mencionados anteriormente.<sup>15</sup> Em estudos laboratoriais com ratos, a administração de nicotina a curto prazo aumenta a norepinefrina extracelular no núcleo *accumbens*, no hipocampo e no córtex. A bupropiona inibe não só a recaptção de dopamina, mas também a de norepinefrina, sendo, deste modo, utilizada como terapêutica na cessação tabágica.<sup>12</sup>

Os estudos realizados sobre o envolvimento da serotonina, canabinoides e opiáceos endógenos nos mecanismos de desenvolvimento de dependência na nicotina permanecem inconclusivos e incertos.<sup>15</sup>

A administração aguda de nicotina aumenta os níveis extracelulares de serotonina no núcleo *accumbens* e na área tegmentar ventral. Contudo, a administração crónica de nicotina



induz diminuições nos níveis de serotonina que podem estar relacionados com os sintomas de dependência e abstinência à nicotina.<sup>12</sup>

Quanto ao recetor canabinoide do subtipo 1 (CB1), ainda não existe evidência incontestável sobre o seu papel na indução de dependência na nicotina. O rimonabant, um antagonista do recetor CB1, poderá ser utilizado, no futuro, na consulta da cessação tabágica, mas ainda permanece em estudo.<sup>12</sup>

A administração de nicotina a curto prazo leva à liberação de  $\beta$ -endorfinas, que são peptídeos opióides endógenos.<sup>12</sup> O sistema opióide endógeno influencia positiva e negativamente a motivação e o humor, como também participa nos efeitos comportamentais de diversas drogas, não só a nicotina.<sup>14</sup> No entanto, o envolvimento do sistema opióide na dependência da nicotina permanece por esclarecer, pelo que a utilização da naltrexona, um antagonista de opiáceos, como tratamento para a dependência do tabaco parece injustificada, apesar de apresentar, em alguns estudos, efeitos benéficos na cessação tabágica.<sup>12</sup>

A nicotina é tóxica e no estado não ionizado é bem absorvida, independentemente da via de administração. A toxicidade da nicotina depende da dose, da duração da dose, da frequência de administração, da via de exposição à nicotina, de outros constituintes do produto com nicotina e das características individuais de cada um.<sup>15</sup>

A estimulação dos nAChRs, localizados no sistema nervoso central, no sistema nervoso autónomo e em órgãos-alvo por todo o corpo, provoca diversos sintomas fisiológicos. Um indivíduo com uma intoxicação por nicotina moderada pode apresentar náuseas, vômitos, diarreia, sialorreia, aumento das secreções respiratórias, bradicardia, tremor e estimulação do centro respiratório. As intoxicações graves podem evoluir para convulsões e depressão respiratória que podem desencadear coma fatal.<sup>11,15</sup>

Os dados sobre a intoxicação aguda por nicotina são limitados e a informação surge dos estudos experimentais em animais, dos estudos que investigam a nicotina como agente terapêutico e dos casos de envenenamento que envolveram a nicotina. Devido aos efeitos letais da nicotina sobre o SNC e da facilidade e rapidez de absorção desta substância, no século XX, a nicotina foi utilizada como um inseticida, causando vários envenenamentos que foram documentados. Quando os indivíduos eram expostos a doses tóxicas de nicotina através de uma ou mais vias de exposição apresentavam sintomas de intoxicação aguda por nicotina. Existem mesmo casos documentados de intoxicação fatais, sendo a dose letal oral humana entre 50-60 mg para adultos. Contudo, não existe um estudo de referência para a estimativa da dose letal de nicotina em humanos e o valor de 50-60 mg é pouco documentado.<sup>15</sup>

As consequências da exposição contínua à nicotina ainda necessitam de mais estudos para serem corretamente interpretadas.

É do conhecimento geral que o cigarro tem vários produtos químicos carcinogênicos, mas estudos experimentais indicam que a nicotina também contribui diretamente na carcinogênese do cancro do pulmão ativando os nAChRs, levantando questões quanto à segurança e adequação das terapias de substituição de nicotina.<sup>16</sup> A pesquisa em humanos é limitada e os dados são insuficientes para afirmar que a nicotina causa ou contribui para o desenvolvimento de neoplasias. Porém, estudos evidenciam a possibilidade de risco aumentado de neoplasia oral, do esôfago, ou do pâncreas em utilizadores.<sup>15</sup>

As mães fumadoras têm mais complicações durante a gravidez e existe um maior risco de parto pré-termo, de criança recém-nascida com baixo peso, da diminuição da função pulmonar da criança e da síndrome da morte súbita infantil.<sup>17</sup> A evidência apoia a hipótese de que a nicotina também tem um papel fundamental na indução de complicações de saúde materna, incluindo o parto pré-termo e o nado morto. Estudos em animais com desenvolvimento

pulmonar semelhante ao humano indicam consistentemente que a nicotina é um dos mediadores dos efeitos nefastos do tabaco no desenvolvimento pulmonar fetal.<sup>15</sup>

Os efeitos a longo prazo da nicotina no desempenho cognitivo são pouco conhecidos. Porém, a exposição ao fumo do cigarro e à nicotina tem efeitos adversos sobre o desenvolvimento cerebral fetal e do adolescente, podendo resultar em défices permanentes da função cognitiva.<sup>15</sup>

### **3. Terapêutica farmacológica**

Em Portugal, os fármacos disponíveis para a cessação tabágica são a terapia de substituição de nicotina, a bupropiona, a vareniclina, a nortriptilina e a clonidina. Algumas formas farmacêuticas de TSN e alguns fármacos, como a citisina, não estão disponíveis em Portugal, mas serão abordados pois auxiliam na cessação tabágica. Assim, inicialmente, será realizada uma abordagem da farmacoterapia que é comercializada e usada na cessação tabágica.

No estudo de meta-análise de *Cochrane* foram analisados os seguintes fármacos quanto à sua utilização na cessação tabágica: a terapia de substituição de nicotina, os antidepressivos (bupropiona e nortriptilina), os agonistas parciais dos recetores de nicotina (vareniclina e citisina) e a clonidina. Tanto a TSN como a bupropiona e a vareniclina mostraram serem fármacos que melhoram as probabilidades do fumador parar de fumar. A citisina e a nortriptilina em comparação com o placebo melhoram as probabilidades de deixar de fumar e têm um risco mínimo de reações adversas medicamentosas (RAMs). A clonidina auxilia as pessoas a deixar de fumar, porém está associada a RAMs frequentes.<sup>10</sup>

### **3.1. Terapêutica de substituição de nicotina**

A nicotina é um agente que reforça o hábito de fumar, sendo utilizada como um esquema de desabituação e, quando é administrada durante a fase aguda de cessação tabágica, pode evitar os sintomas de privação de nicotina e ajudar noutras sensações subjetivas associadas com a cessação tabágica. Após ultrapassadas estas dificuldades, numa segunda fase, elimina-se a nicotina, diminuindo, assim, o desconforto e o sacrifício que deixar de fumar pressupõe.<sup>11</sup>

Em Portugal, a TSN não é comparticipada pelo SNS e existe nas seguintes formas farmacêuticas: gomas, pastilhas e sistemas transdérmicos.<sup>18</sup> Existem outras formas farmacêuticas que não são atualmente comercializadas em Portugal como os comprimidos sublinguais, o inalador e o spray nasal e oral.<sup>18</sup> Cada formulação farmacêutica tem as suas características farmacocinéticas e existem em dosagens diferentes, variando também a sua comercialização de país para país.

Se a nicotina fosse produzida sobre a forma de um comprimido, a sua biodisponibilidade seria reduzida, uma vez que, a nicotina apresenta efeito de primeira passagem no fígado. Assim, um comprimido que provoque concentrações de nicotina suficientemente elevadas a nível do SNC, também poderia causar distúrbios gastrointestinais. Deste modo, a TSN é produzida de modo a ter uma absorção através da mucosa nasal ou oral, sob a forma de pastilhas, gomas, comprimidos sublinguais, inalador ou spray, ou por via cutânea, como é o caso, dos sistemas transdérmicos.<sup>19</sup>

A biodisponibilidade da nicotina obtida através do cigarro é quase 100%, enquanto, a obtida por TSN é muito menor.<sup>20</sup> Contudo, o objetivo da TSN é manter uma concentração plasmática de nicotina inferior às obtidas após a utilização do cigarro.<sup>21</sup> Deste modo, a TSN

apenas elimina parcialmente os sintomas de abstinência, pois não reproduz o aumento rápido da concentração de nicotina no sangue e no SNC que é obtido através do cigarro.<sup>20</sup>

Todas as formas farmacêuticas disponíveis de TSN (pastilha, goma de mascar medicamentosa, sistema transdérmico, comprimido sublingual, inalador, spray oral e spray nasal) são igualmente eficazes, aumentando as probabilidades de cessação tabágica em 50-70%.<sup>10,19,20</sup> Sendo o risco relativo de um indivíduo deixar de fumar com uma TSN relativamente ao grupo de controlo de 1.60 (95% intervalo de confiança (IC), 1.53 a 1.68). Deste modo, a escolha de uma ou outra formulação farmacêutica deve basear-se não só na vontade, necessidade e tolerabilidade do fumador à forma farmacêutica, mas também no seu nível económico, uma vez que, este tipo de terapêutica não é comparticipada em Portugal.<sup>19</sup> A combinação de duas formas farmacêuticas diferentes da TSN é igualmente eficaz como o uso da vareniclina em monoterapia e é mais eficaz do que a utilização isolada de uma forma farmacêutica de TSN. A nortriptilina e a bupropiona não melhoram os efeitos da TSN em comparação com a utilização da TSN isoladamente.<sup>10</sup>

A TSN deve ser iniciada no dia D, o dia em que o fumador decide deixar de fumar, pelo que este não deve estar a fumar e a tomar a TSN, ao mesmo tempo.<sup>19,20</sup> No entanto, a TSN não consegue libertar doses elevadas de nicotina tão rapidamente como os cigarros. Um cigarro proporciona em média cerca de 1 a 3 mg de nicotina, pelo que o fumador típico de um maço por dia absorve aproximadamente 20 a 40 mg de nicotina por dia.<sup>19</sup>

O perfil de segurança da TSN é favorável e, provavelmente, o melhor entre os três medicamentos de primeira linha para a cessação tabágica.<sup>20</sup> Existindo contraindicações comuns às diferentes formas farmacêuticas da TSN como nas primeiras duas semanas após enfarte agudo do miocárdio, nas arritmias cardíacas graves, na angina instável, no acidente vascular cerebral em evolução, na gravidez e amamentação e em indivíduos com idade inferior a 18

anos. No entanto, nestas circunstâncias também é recomendada a cessação tabágica, pelo que deve ser ponderado o risco e o benefício da sua utilização nestes casos.<sup>6</sup>

A nicotina tem um efeito simpaticomimético e, teoricamente, poderia afetar adversamente os indivíduos com doenças cardiovasculares, especialmente aqueles com doença coronária instável. Assim, surgiram questões sobre sua segurança em fumadores com doença cardiovascular.<sup>22</sup> Em estudos de meta-análise recentes observou-se um aumento da precordialgia e palpitações nos utilizadores de TSN em comparação com o placebo. Contudo, é um efeito adverso extremamente raro, surgindo a uma taxa de 2,5% no grupo tratado com TSN comparando com a taxa de 1,4% no grupo de controlo. Além disso, em outros estudos, que exploraram a incidência de eventos adversos em doentes cardíacos, não demonstraram um risco acrescido com a utilização de TSN.<sup>10,19</sup> Assim, a TSN pode ser utilizada em indivíduos com doença coronária estável, existindo pouca evidência sobre a sua segurança em doentes com angina instável, síndrome coronária aguda ou acidente vascular cerebral recente. Na doença coronária aguda ou no enfarte agudo do miocárdio recente existe evidência indireta da sua segurança, uma vez que os efeitos hemodinâmicos adversos da nicotina dependem da rapidez da sua absorção, a qual é mais lenta através da utilização de sistemas transdérmicos. Além disso, a hipercoagulabilidade e o monóxido de carbono desempenham um papel mais importante do que os efeitos hemodinâmicos mediados pela nicotina no desencadeamento de eventos coronários agudos. Os sistemas transdérmicos de nicotina não estão associados a um maior risco cardiovascular em indivíduos com doença cardiovascular estável, não tendo o efeito trombogénico do cigarro e não expondo o fumador aos outros constituintes do cigarro. Tanto que, após a estabilização de uma síndrome coronária aguda, caso a intervenção não farmacológica não seja o suficiente, pode-se considerar a utilização da TSN para tratar os sintomas de abstinência de nicotina e ajudar na cessação tabágica.<sup>22</sup>

Os estudos analisados pelo *Cochrane*, não detetaram um aumento significativo dos efeitos adversos graves em mulheres grávidas tratadas com TSN.<sup>10,19</sup> A utilização da TSN na gravidez aumenta em aproximadamente 40% as taxas de cessação tabágica no final da gravidez. Também não existe evidência que a utilização da TSN durante a gravidez tem um impacto positivo ou negativo durante o parto. Contudo, só existe um ensaio que seguiu os bebês após o nascimento e sugere que a utilização da TSN não afeta o desenvolvimento saudável das crianças, sendo necessária mais investigação sobre a eficácia e a segurança da TSN.<sup>23</sup> Deste modo, em determinadas situações, como na gravidez ou na amamentação, a TSN pode ser uma opção válida. Uma vez que a continuação dos hábitos tabágicos durante a gravidez acarreta riscos comprovados para a grávida e para o feto, a utilização da TSN poderá ajudar a superar esta situação. Assim, considerando os riscos e os benefícios poder-se-á optar pela utilização de TSN durante e após a gravidez, como a utilização de gomas ou pastilhas que têm um tempo de ação curto.<sup>6</sup>

A cessação tabágica está associada a ganho ponderal e pondera-se que a nicotina é a principal substância responsável por estas variações de peso devido à diminuição do metabolismo basal, à diminuição da oxidação lipídica e ao aumento da ingestão energética.<sup>24</sup> Enquanto o ex-fumador permanece a fazer tratamento com a TSN existe diminuição do ganho ponderal. Contudo, após um ano de ter deixado de fumar, o efeito não permanece podendo ocorrer aumento de peso.<sup>25</sup> Assim, a TSN ajuda na diminuição do ganho ponderal que ocorre na cessação tabágica, não existindo evidência a longo prazo.<sup>24</sup>

Diversas organizações recomendam doses e tempo de duração de terapêutica de substituição de nicotina que servem apenas de orientação para a sua prescrição, uma vez que a TSN é segura com efeitos secundários raros. Deste modo, não se justifica a subdosagem na prescrição, tanto que, alguns indivíduos continuam a utilizar a TSN para além do período de

tratamento recomendado. E, apesar de a nicotina ter efeitos nefastos para a saúde, é menos prejudicial do que a manutenção dos hábitos tabágicos, pois o utilizador deixa de estar exposto a todos os outros constituintes do tabaco.<sup>6,19</sup>

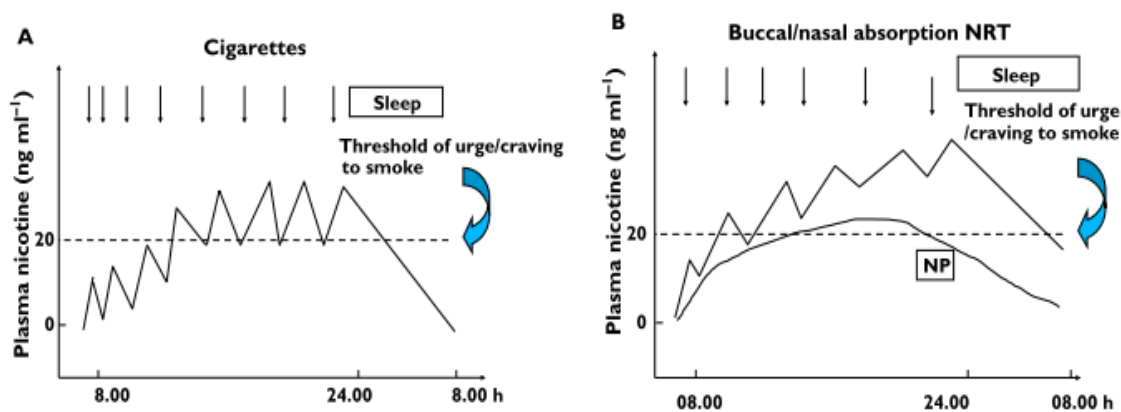
### **3.1.1. Sistemas transdérmicos**

Os sistemas transdérmicos permitem a absorção mais constante da nicotina por via cutânea de modo lento e progressivo durante 16 ou 24 horas, enquanto os outros tipos de TSN têm um início de ação mais rápido, mas um tempo de ação curto, requerendo a administração repetida para manter os níveis de nicotina no sangue estáveis e alívio dos sintomas de abstinência. Existem diversos tipos de sistemas transdérmicos que variam na dosagem e duração da ação.<sup>19</sup> Alguns têm tempos de ação de 24 horas, com dosagens de 7, 14, 21 mg de nicotina, e outros de 16 horas, com dosagens de 15, 21 e 25 mg de nicotina.<sup>18</sup>

Como principais vantagens os adesivos permitem o alívio prolongado dos sintomas de abstinência sem a necessidade de administração frequente, sendo um produto simples de utilizar com boa adesão por parte do fumador. Como principal desvantagem o fumador não tem controlo sobre os níveis de nicotina, não existindo a possibilidade de administrar mais nicotina para responder ao desejo por cigarros, uma vez que os sistemas transdérmicos não proporcionam picos de nicotina como os cigarros fazem ao longo do dia. Mimetizando-se estes picos de nicotina poder-se-ia evitar os sintomas de abstinência.<sup>26</sup> Tanto que, existe evidência de uma maior eficácia quando se combina um sistema transdérmico com uma forma farmacêutica oral da TSN. Em algumas meta-análises, mas não em todas, foi demonstrado maiores taxas de abstinência na utilização de esquemas combinados de TSN do que a utilização em monoterapia das diferentes formas farmacêutica da TSN.<sup>19,20</sup>



Na figura 1 podemos observar que a utilização combinada de sistemas transdérmicos, os quais têm uma libertação contínua de nicotina ao longo de 16 ou 24 h, com outras TSN de absorção nasal ou oral, que têm início de ação rápidos, provocam um aumento da área abaixo da curva da concentração sérica de nicotina e induzem picos de concentração de nicotina. Assim, a concentração plasmática de nicotina permanece durante mais tempo acima do limiar de desejo intenso de fumar e os picos de concentração de nicotina mimetizam os picos obtidos com o cigarro.<sup>20</sup>



**Figura 1:** Representação das concentrações séricas de nicotina num fumador durante um período de 24 h (A) e num indivíduo a utilizar um sistema transdérmico (NP, nicotine patch) e TSN com absorção oral ou nasal (B). Fonte: *Aubin H-J, Luquiens A, Berlin I. Pharmacotherapy for smoking cessation: pharmacological principles and clinical practice. Br J Clin Pharmacol; 2014.*

Os efeitos adversos mais frequentes com os sistemas transdérmicos são a hipersensibilidade cutânea no local de administração, que ocorre em 54% dos utilizadores.<sup>10</sup> Outras reações adversas mais controversas dos sistemas transdérmicos consistem em induzirem insónias, sonhos vividos ou alterações do eletroencefalograma durante o sono.<sup>20</sup>

### 3.1.2. Gomas de nicotina

A nicotina presente nas gomas medicamentosas para mascar é absorvida pela mucosa oral, atingindo o nível máximo de nicotina no sangue 20 a 30 minutos após o início da mastigação.<sup>26</sup> As gomas estão disponíveis, em Portugal, na dosagem de 2 e 4 mg com sabores (hortelã, canela, laranja ou fruta) e consistência diferentes.<sup>18</sup>

A técnica correta de mastigação é fundamental para que a goma seja eficaz e para evitar os seus efeitos adversos. A goma de nicotina deve ser mastigada uma ou duas vezes, sendo depois deixada contra a bochecha por 3 minutos, e seguidamente mastigada uma vez por minuto, durante vinte minutos.<sup>8</sup>

A principal vantagem das gomas consiste no facto do utilizador poder regular os níveis de nicotina no sangue através da administração destas formas farmacêuticas, pelo que a nicotina atinge o SNC de forma relativamente rápida e alivia os sintomas de abstinência, atuado como um substituto do cigarro.<sup>26</sup> As principais desvantagens das gomas de nicotina consistem na necessidade de realizar a técnica adequada de mastigação para as gomas serem eficazes, na dificuldade de utilização das gomas em caso de problemas odontológicos e não se poder consumir alimentos ou bebidas 30 minutos antes e durante a sua utilização.<sup>22</sup>

As RAMs mais frequentes com gomas para mascar medicamentosas consistem em soluços, indigestão, dor da articulação temporomandibular e aumento dos problemas odontológicos.<sup>10,20</sup> A utilização contínua de gomas de nicotina foi documentada pela primeira vez em 1988. Porém, cerca de 30 anos depois da sua comercialização não houve nenhum sinal de alerta relativamente à sua segurança.<sup>20</sup>

### **3.1.3. Pastilhas de nicotina**

As pastilhas de nicotina são absorvidas pela mucosa oral e atingem o nível máximo de nicotina plasmática após 20 a 30 minutos da sua utilização.<sup>26</sup> Em Portugal estão disponíveis em dosagens de 1, 1.5, 2 e 2.5 mg.<sup>18</sup> As pastilhas são simples de utilizar e devem ser sugadas lentamente, não sendo necessário mastigar.<sup>8</sup>

A principal vantagem das pastilhas é igual à da goma de nicotina e consiste no facto do utilizador poder regular os níveis de nicotina no sangue.<sup>22,26</sup> Além disso, as pastilhas têm a vantagem de não aderir aos dentes, pois dissolvem na boca em cerca de 20 a 30 minutos. As principais desvantagens das pastilhas são semelhantes à das gomas de nicotina, uma vez que é necessário utilizar a técnica adequada de mastigação para estas serem eficazes e, também, não se pode consumir alimentos ou bebidas 30 minutos antes e durante a sua utilização.<sup>22</sup>

As principais reações adversas associadas à utilização das pastilhas são a irritação da orofaringe e os soluços.<sup>20</sup>

### **3.1.4. Comprimidos sublinguais de nicotina**

Os comprimidos sublinguais de nicotina consistem em pequenos comprimidos de 2 mg sem sabor que são colocados debaixo da língua, sendo absorvidos pela mucosa oral. Não é necessário sugar ou mastigar os comprimidos, pelo que se dissolvem em 15 a 30 minutos. Assim, a salivação em excesso é evitada, a qual poderia causar soluços.<sup>8</sup>

Os comprimidos sublinguais são fáceis de utilizar e são bem aceites pelos fumadores, produzindo níveis de nicotina plasmática suficientes para diminuir os sintomas de abstinência, aliviar o desejo de fumar e ajudar os fumadores no processo de parar de fumar.<sup>27</sup>

Além disso, a nicotina sublingual é uma forma segura de TSN e as suas reações adversas mais frequentes são: soluços, sensação de queimadura ou ardor da boca, dor da orofaringe, tosse, lábios secos e ulcerações da mucosa oral.<sup>10</sup>

### **3.1.5. Spray nasal**

O spray nasal é absorvido pela mucosa nasal e tem um início de ação mais rápido de todas as outras formas farmacêuticas de substituição de nicotina, atingindo um nível máximo de nicotina no sangue 5 a 10 minutos após a sua utilização.<sup>26</sup> Contudo, esta concentração máxima de nicotina plasmática é atingida mais lentamente do que através de um cigarro.<sup>28</sup>

A terapêutica recomendada com o spray nasal com dosagem de 10 mg/dL consiste em 1 pulverização por hora em cada narina, com um máximo de 40 pulverizações por dia.<sup>22</sup>

Como principal vantagem, o spray nasal permite que o utilizador controle facilmente os níveis de nicotina no sangue, sendo particularmente útil em fumadores muito dependentes, uma vez que proporciona rapidamente grandes quantidades de nicotina.<sup>28</sup> No entanto, o spray nasal pode causar irritação ligeira a moderada da mucosa nasal, principalmente quando se inicia a terapia. Por este motivo, os efeitos secundários mais relatados da sua utilização são irritação da mucosa nasal e rinorreia.<sup>10,20</sup>

### **3.1.6. Spray oral**

O spray oral contém nicotina misturada com etanol e combinada com hortelã. Nesta forma farmacêutica a nicotina é absorvida através da mucosa oral e à semelhança do spray nasal tem uma farmacocinética rápida.<sup>29</sup> Foi desenvolvido para permitir uma absorção da nicotina

mais rápida do que outras TSN com a mesma via de administração como as gomas, as pastilhas ou o inalador e proporciona 1 mg de nicotina por pulverização. Está disponível desde 2011 em muitos países e aumenta significativamente a longo prazo as taxas de cessação tabágica em comparação com o placebo, produzindo taxas de abstinência de 13,8% num ano de acompanhamento.<sup>30</sup>

Os efeitos secundários mais relatados na utilização do spray oral são soluços e irritação da mucosa oral e orofaringe.<sup>10,20</sup> E, apesar de o spray oral aparentar ter mais efeitos adversos (principalmente soluços) que outras TSN com a mesma via de administração, este é preferido pelos utilizadores destas terapêuticas, pois é fácil de utilizar e diminui o desejo de fumar dentro de cinco minutos, uma vez que tem um início de ação mais rápido.<sup>29</sup> Assim, o spray oral tem como principais vantagens sobre outras TSN uma absorção mais rápida de nicotina, o que implica um alívio mais rápido do desejo de fumar.<sup>30</sup>

### **3.1.7. Inalador de nicotina**

O inalador de nicotina consiste num tubo de plástico semelhante a um cigarro que contem no seu interior cartuchos com nicotina. A nicotina não atinge os pulmões, sendo depositada e absorvida através da mucosa oral. Assim, a farmacocinética do inalador de nicotina é semelhante às gomas de mascar, pelo que os níveis de nicotina no sangue são cerca de um terço dos que existiriam caso o fumador continua-se a fumar, mas varia com a frequência de utilização.<sup>28</sup>

Existem inaladores de nicotina com cartuchos de 10 mg de nicotina que podem ser administrados conforme a necessidade do fumador, com um consumo máximo de 16 cartuchos por dia.<sup>22</sup>

Como principal vantagem o inalador permite que o utilizador controle facilmente os níveis de nicotina no sangue, à semelhança de outras TSN.<sup>22</sup> Para além disto, o inalador simula muitas das ações relacionadas com o ritual de consumo do tabaco como a preparação do dispositivo, a manipulação manual do dispositivo, a estimulação oral e a inalação da nicotina.<sup>28</sup>

O inalador de nicotina podem causar uma irritação no local da administração, ou seja, na mucosa oral e na orofaringe. Também pode precipitar broncoespasmo em indivíduos com predisposição para maior reatividade brônquica.<sup>28</sup>

## **3.2. Terapêutica não nicotínica**

### **3.2.1. Bupropiona**

A bupropiona é um antidepressivo atípico e foi a primeira terapêutica não-nicotínica comercializada para a cessação tabágica. Considera-se que o mecanismo de ação da bupropiona passe por bloquear a recaptção da dopamina e noradrenalina na terminação nervosa pré-sináptica, a nível do sistema mesolímbico e do núcleo *accumbens*, e, deste modo, provoca o aumento destas catecolaminas a nível extracelular.<sup>20</sup> Em humanos, a bupropiona é um antagonista dos nAChRs  $\alpha3\beta4$  ganglionares e, em oócitos de *Xenopus*, também inibe os recetores nAChRs  $\alpha3\beta2$ ,  $\alpha4\beta2$  e os  $\alpha7$ . Assim, o mecanismo de ação da bupropiona está possivelmente associado à inibição da recaptção da dopamina e noradrenalina e ao antagonismo dos recetores nAChRs<sup>31</sup>, bloqueando os efeitos da nicotina até um certo ponto e diminuindo os sintomas de abstinência e os sintomas de depressão, se estes estiverem presentes.<sup>20</sup>

A dose recomendada de bupropiona na terapia de cessação tabágica é de 150 mg uma vez por dia, durante 3 dias, e deve ser aumentada para 150 mg duas vezes por dia. O tratamento deve ter uma duração de 7 a 12 semanas.<sup>32</sup> A concentração plasmática máxima de bupropiona é obtida após 5 a 8 dias do início do tratamento. Assim, os fumadores tratados com bupropiona devem considerar o dia D, aproximadamente, 1 semana após o início do tratamento.<sup>20</sup>

Uma revisão de *Cochrane* mostrou um risco relativo de 1.62 (IC 95% 1.49, 1.76) da utilização da bupropiona em relação ao placebo, sendo evidente que a bupropiona diminui os sintomas de abstinência e o desejo de fumar.<sup>32</sup> Um estudo de meta-análise de *Cochrane* de 2013 comparou a bupropiona com os sistemas transdérmicos de nicotina e com a vareniclina. Esta análise comparativa mostrou que a bupropiona é tão eficaz quanto os sistemas transdérmicos, mas é menos eficaz do que a vareniclina.<sup>10</sup> Também diminui o ganho ponderal associado à cessação tabágica, pelo menos enquanto o indivíduo permanecer a realizar a terapêutica farmacológica.<sup>24</sup>

A bupropiona costuma ser bem tolerada, porém deve-se respeitar as interações medicamentosas, as contraindicações e os casos em que são necessários ajustes de doses.

As RAMs mais frequentes da bupropiona são a insónia (em 30 a 40% dos indivíduos), a xerostomia (10%) e as náuseas.<sup>32</sup> A insónia e a xerostomia podem ser controladas através da redução da dose de bupropiona utilizada na cessação tabágica. Contudo, a insónia parece estar relacionada com a concentração máxima plasmática de bupropiona, que é atingida 3 horas após toma da medicação. Assim, as insónias podem ser controladas adiantando a hora da toma da bupropiona várias horas antes de deitar.<sup>33</sup>

Existem outras reações adversas menos frequentes, mas clinicamente importantes, como o risco de convulsões e as reações de hipersensibilidade. Os primeiros estudos sobre a utilização da bupropiona na depressão demonstraram um aumento do risco de convulsões em indivíduos

com antecedentes de alcoolismo, traumatismo crânio-encefálico e anorexia nervosa. Porém, a bupropiona utilizada era de libertação rápida e foram administradas doses superiores a 300 mg/dia. Assim, a bupropiona de libertação lenta (*slow release*, SR) foi desenvolvida para a terapêutica de cessação tabágica, pelo que os últimos ensaios foram baseados na bupropiona SR. Aproximadamente 13000 pessoas já foram exposta à bupropiona SR e a taxa média de risco de convulsões é inferior a 1:1000, a taxa publicada na informação de segurança do medicamento.<sup>32</sup> Assim, a bupropiona é contraindicada em indivíduos com antecedentes de epilepsia ou distúrbios alimentares (anorexia nervosa e bulimia); com hipersensibilidade ao fármaco ou seus excipientes; ou que tomam inibidores da monoamina oxidase. Além disso, deve-se ter um especial cuidado nos fumadores que estão a fazer suspensão abrupta do consumo de álcool ou de benzodiazepinas devido ao risco aumentado de convulsões.<sup>20</sup> As reações de hipersensibilidade ocorrem a uma taxa inferior a 1:1000 e manifestam-se através de prurido, urticária, angioedema e dispneia, sendo necessário tratamento médico.<sup>32</sup>

Em 2009, a *Food and Drug Administration* (FDA) alertou para o risco da bupropiona utilizada na cessação tabágica estar associada a reações adversas neuropsiquiátricas, incluindo a ideação suicida e o comportamento suicida. Assim, o médico assistente deve suspender a bupropiona caso surjam alterações comportamentais.<sup>33</sup>

Estudos em grávidas no primeiro trimestre de gestação a tomar bupropiona como método de cessação tabágica demonstraram que não existe um risco acrescido de malformações fetais major. Contudo, existe um risco acrescido de aborto espontâneo. Durante a amamentação, a exposição da criança à bupropiona e aos seus metabolitos é reduzida.<sup>32</sup>

Em indivíduos com doença cardiovascular ou com doença pulmonar obstrutiva crónica a bupropiona é considerada eficaz e segura.<sup>22,34</sup>



### 3.2.2. Vareniclina

A vareniclina é utilizada, em Portugal, como tratamento de primeira linha na cessação tabágica, sendo um agonista parcial do recetores nicotínicos com alta seletividade e afinidade pelo recetor nAChRs  $\alpha_4\beta_2$ .<sup>35</sup> Também é um agonista total do nAChR  $\alpha_7$  e interage com os recetores nAChRs  $\alpha_3\beta_2$  e  $\alpha_6\beta_2$ .<sup>31</sup> Assim, relativamente ao seu mecanismo de ação existe a hipótese de uma dupla ação, ou seja, a vareniclina atua não só como um agonista parcial do nAChR  $\alpha_4\beta_2$  e atenua a redução abrupta das concentrações de dopamina no sistema mesolímbico, mas também compete com a nicotina no nAChR  $\alpha_4\beta_2$  e bloqueia a ativação dopaminérgica induzida pela nicotina. Deste modo, a vareniclina diminui os sintomas de abstinência e, se houver recaída, reduz os mecanismos de recompensa da nicotina.<sup>20</sup>

A dose recomendada de vareniclina é de 1 mg duas vezes por dia e durante a primeira semana a dose deve ser gradualmente aumentada para evitar reações adversas. O tratamento deve ter uma duração aproximada de 12 semanas e o dia D dos fumadores tratados com vareniclina deve ser cerca de uma semana após o início do tratamento com vareniclina.<sup>35</sup> Contudo, a utilização de vareniclina 1 mg duas vezes por dia, com um dia D numa data mais flexível, teve tanta eficácia e segurança como a sua utilização numa data fixa.<sup>36</sup> Poder-se-á fazer mais 12 semanas de terapêutica com vareniclina para aumentar a probabilidade de abstinência a longo prazo.<sup>35</sup>

A revisão de *Cochrane* mostrou um risco relativo de 2.27 (IC 95% 2.02, 2.55) da utilização da vareniclina na cessação tabágica em comparação como placebo.<sup>37</sup> O estudo de meta-análise de *Cochrane* de 2013 comparou a vareniclina em monoterapia à TSN e à bupropiona. A vareniclina isoladamente é mais eficaz do que qualquer tipo de TSN utilizada individualmente e do que a bupropiona. Para além disto, como foi mencionado anteriormente,

a vareniclina em monoterapia é tão eficaz quanto a utilização combinada de duas formas farmacêuticas diferentes de TSN.<sup>10</sup> Além disso, a combinação de vareniclina com a TSN (sistemas transdérmicos) é mais eficaz a atingir a abstinência tabágica em 12 semanas de tratamento do que a utilização da vareniclina isoladamente.<sup>38</sup> A combinação da vareniclina com bupropiona em comparação com vareniclina em monoterapia aumentou o tempo abstinência, sendo necessário mais estudos para esclarecer o papel da terapia de combinação na cessação tabágica.<sup>39</sup>

Está demonstrado que a vareniclina, à semelhança da bupropiona e da TSN, limita o ganho de peso pós-cessação tabágica enquanto o doente permanece a fazer tratamento farmacológico. Este efeito não continua após o final do tratamento.<sup>24</sup> Além disto, a vareniclina parece ajudar a reduzir o consumo de álcool em fumadores com hábitos alcoólicos excessivos.<sup>40</sup>

Relativamente às RAMs da vareniclina, as mais frequentes são as náuseas que ocorrem em 30-40% dos indivíduos e os vômitos. As náuseas podem ser ligeiras a moderadas e diminuem ao longo do tempo, sendo a taxa de descontinuação da terapêutica baixa. Além disso, com a diminuição da dose ocorre diminuição das náuseas. Outras reações adversas frequentes que surgem com a utilização da vareniclina são a insónia, os sonhos vividos e as cefaleias. As reações adversas graves são raras, não existindo óbitos associados ao tratamento.<sup>12,16</sup>

Contudo, os relatórios de vigilância pós-comercialização indicaram um risco aumentado de alterações de comportamento como depressão, ideação suicida ou comportamentos suicidas, à semelhança da bupropiona. No entanto, estudos realizados com o intuito de esclarecer esta situação indicaram não existir evidência de um aumento significativo do risco de reações adversas neuropsiquiátricas entre os indivíduos que tomam vareniclina ou bupropiona quando comparados com os indivíduos que usam a TSN. A própria cessação tabágica está associada a sintomas neuropsiquiátricos, sendo difícil distinguir as RAMs dos sintomas neuropsiquiátricos

inerentes ao tabagismo e à cessação tabágica. Assim, os fumadores a fazer tratamento com vareniclina ou bupropiona devem ser monitorizados quanto à possibilidade de surgirem sintomas neuropsiquiátricos.<sup>20,31,37</sup>

Em indivíduos com insuficiência renal recomenda-se precaução com a utilização de vareniclina e se necessário deve-se ajustar a dose administrada, uma vez que a vareniclina é eliminada pelo rim. Em indivíduos com *clearance* de creatinina (ClCr) entre 63.9 a 91.6 ml/min, não houve alteração dos parâmetros farmacocinéticos em comparação com indivíduos com função renal normal. Em indivíduos com insuficiência renal moderada (ClCr entre 30 a 50 ml/min) a exposição a vareniclina é cerca de 1,5 vezes superior em comparação com um indivíduo normal. Quando existe uma insuficiência renal grave (ClCr inferior a 30 ml/min) a exposição à vareniclina é cerca de 2,1 vezes superior.<sup>35</sup>

Quanto há possibilidade da vareniclina aumentar o risco de doença cardiovascular, teoricamente não é possível, uma vez que a vareniclina não se liga aos subtipos de recetores de nicotina que medeiam os efeitos hemodinâmicos da nicotina. Em todos os estudos analisados pela *European Society of Cardiology*, o risco absoluto de eventos cardiovasculares graves era igual ou inferior a 1% em estudos com duração de 6 a 12 meses. Além disso, mesmo que a vareniclina aumente ligeiramente o risco de doença cardiovascular, este risco é compensado pela capacidade deste fármaco ajudar no sucesso da cessação tabágica, o que, por si só, é um benefício para saúde cardiovascular do fumador.<sup>22</sup>

### **3.2.3. Nortriptilina**

A nortriptilina é um antidepressivo tricíclico e, em Portugal, é utilizada como terapia de segunda linha na cessação tabágica.<sup>6</sup> O mecanismo de ação da nortriptilina na cessação tabágica

não é totalmente conhecido, mas pressupõe-se que passa por bloquear a recaptação de serotonina e noradrenalina, diminuindo os sintomas de abstinência do tabaco.<sup>20</sup>

A terapia com nortriptilina na cessação tabágica implica a introdução gradual do fármaco com o aumento progressivo da dose, não ultrapassando os 75 a 100 mg por dia. O esquema deve ser iniciado 10 a 28 dias antes do dia D e durante 12 semanas deve-se manter a dose final.<sup>32</sup>

Apesar do número de estudos ser limitado (6 estudos) a nortriptilina em monoterapia aumenta significativamente a taxa de cessação tabágica, apresentando um risco relativo de 2.03 (IC de 95% de 1.48, 2.78).<sup>32</sup> Contudo, a nortriptilina não é utilizada como fármaco de primeira linha devido ao seu perfil de segurança ser questionável. Em estudos sobre a utilização da nortriptilina no tratamento da depressão, em doses iguais ou superiores a 150 mg, observaram-se as seguintes reações adversas: sonolência/sedação, retenção urinária, obstipação e problemas cardíacos. Tanto que, em doses excessivas, a nortriptilina pode ser letal. A dose utilizada no tratamento da depressão é superior à utilizada na terapia de cessação tabágica. Deste modo, a nortriptilina apresenta um maior potencial de efeitos adversos em estudos sobre a depressão do que em ensaios no âmbito da cessação tabágica.<sup>32</sup> Uma revisão sistemática sobre a segurança da nortriptilina em doses entre 75 e 100 mg não mostrou evidência de óbitos ou reações adversas graves associadas à utilização de nortriptilina. No entanto, em indivíduos sem patologia cardiovascular subjacente, a nortriptilina foi significativamente associada com hipotensão ortostática. Contudo, não existe evidência de uma relação com o aumento do risco de desenvolver outros eventos adversos cardiovasculares. As RAMs mais frequentes da nortriptilina estão relacionadas com as suas propriedades anticolinérgicas: xerostomia, obstipação, visão turva, cefaleias e tremor das mãos.<sup>41</sup>

### 3.2.4. Clonidina

A clonidina é um agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico utilizado na hipertensão arterial e, em Portugal, atualmente é prescrito para tratar a dependência de nicotina, sendo utilizada como farmacoterapia de segunda linha.<sup>6,42</sup> A clonidina tem uma estrutura imidazolínica e apresenta capacidade para se fixar aos recetores  $\alpha_2$ , imidazolínicos e opióides.<sup>11</sup> Acredita-se que a eficácia da clonidina na cessação tabágica consiste na sua capacidade de contrariar os sintomas de abstinência, como a ansiedade e o desejo de fumar.<sup>42</sup>

Em Portugal, a clonidina é comercializada sob a forma de comprimidos de 0.15 mg. (18) Quando administrada por via oral, a clonidina é bem absorvida e apresenta uma semivida de cerca de 8 a 12 horas, sendo eliminada pelo rim. Quando administrada por via transdérmica, a clonidina tem uma libertação lenta, permitindo uma colocação semanal. Por via intravenosa verifica-se um aumento transitório da pressão arterial, o qual resulta da estimulação de adrenorecetores  $\alpha$  vasculares e, em seguida, temos hipotensão prolongada e bloqueio do sistema nervoso simpático.<sup>11</sup>

A revisão de *Cochrane* mostrou um risco relativo de 1.63 (IC 95% 1.22, 2.18) da utilização da clonidina na cessação tabágica em comparação com o placebo, sugerindo que a clonidina é eficaz na cessação tabágica, o que equivale a um aumento de 9% da probabilidade de parar de fumar em comparação com o grupo de controlo. Assim, é razoável considerar a utilização da clonidina por via oral ou transdérmica como terapia farmacológica de segunda linha na cessação tabágica.<sup>10</sup>

Contudo, a utilização da clonidina implica vigilância médica para titular a dose adequada e monitorizar possíveis reações adversas graves, pois esta tem um perfil de segurança

desfavorável, apresentando efeitos adversos dependentes da dose como a sedação e a xerostomia, que são menos frequentes por via transdérmica.<sup>10,20</sup>

### 3.2.5. Citisina

A citisina é um alcaloide natural e isolado a partir da planta *Cytisus laburnum*. É estruturalmente análogo à nicotina e à vareniclina, sendo a vareniclina um análogo sintético da citisina. Deste modo, a citisina é um agonista parcial dos recetores de nicotina e é farmacologicamente semelhante à vareniclina. Durante mais de 50 anos foi utilizado como terapêutica de cessação tabágica, sendo ainda utilizado em alguns países como a Rússia, Polónia e Bulgária.<sup>43</sup>

A citisina tem um longo historial de eficácia no tratamento da dependência de nicotina e, à semelhança da vareniclina, atua como um agonista parcial do nAChRs  $\alpha_4\beta_2$ . Este recetor está implicado no desenvolvimento e manutenção da dependência de nicotina, sendo o principal alvo da vareniclina, que é um dos fármacos de primeira linha na cessação tabágica.<sup>44</sup>

A revisão de Cochrane mostrou um risco relativo de 3.98 (IC 95% 2.01, 7.87) da utilização da citisina na cessação tabágica em comparação com o placebo, sugerindo que a citisina é eficaz na cessação tabágica.<sup>10</sup> Recentemente, foram realizados estudos sobre a eficácia deste fármaco na cessação tabágica, uma vez que é mais económico em comparação com outros fármacos utilizados. Todos os estudos analisados afirmavam que a citisina é eficaz na cessação tabágica.<sup>43-45</sup>

A posologia consiste na redução gradual de 6 comprimidos por dia de 1.5 mg para 2 comprimidos por dia no final do tratamento. O tratamento deve ter uma duração de 25 dias. A

citisina deve ser administrada várias vezes diariamente, pois tem um tempo de semivida curto. O dia D deverá ser no quinto dia de tratamento.<sup>10</sup>

As RAMs mais frequentes no grupo a utilizar a citisina do que no grupo placebo são os distúrbios gastrointestinais como a dispepsia e as náuseas. Alguns estudos também mencionaram cefaleias.<sup>10</sup>

#### **4. O futuro da farmacoterapia na cessação tabágica**

Apesar de atualmente existirem produtos para a cessação tabágica que ajudam o fumador a deixar de fumar, os níveis de eficácia permanecem baixos. Vários estudos demonstraram diferentes taxas de sucesso e alguns estão associados a efeitos adversos significativos, indicando não só a necessidade de novas estratégias terapêuticas mais eficazes na cessação tabágica, mas também a necessidade de produzir novos fármacos.<sup>46</sup>

Os novos conhecimentos dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na dependência de nicotina, abordados anteriormente, permitem compreender melhor o mecanismo de ação dos fármacos na cessação tabágica e também auxiliam na produção de novos fármacos que possam no futuro vir a ter um papel fundamental na terapêutica da cessação tabágica. As novas abordagens na cessação tabágica focam-se nos fármacos já existentes, mas que ainda não são utilizados na cessação tabágica, ou no desenvolvimento de novas medicações, tendo em consideração os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na dependência de nicotina.<sup>47</sup>

O estudo de meta-análise de 2013 de *Cochrane* analisou não só os fármacos já comercializados na cessação tabágica, mas também outros antidepressivos (fluoxetina, paroxitina, sertralina e inibidores da monoamina oxidase (IMAO – moclobemide e selegiline)), ansiolíticos (buspirona, diazepam, meprobamato, bloqueadores  $\beta$  (metoprolol e oxeprenolol)),

agonistas parciais do recetor de nicotina (dianicline), antagonistas dos recetores CB1 (rimonabant e taranabant), os antagonistas de opiáceos (naltrexona), antihipertensor (mecamilamina), o nicobrevin e as vacinas de nicotina. Segundo este estudo, nenhum destes antidepressivos estudados apresentou ajudar significativamente na cessação tabágica. Os ansiolíticos apresentaram eficácia incerta e muitos estão associados a RAMs como um risco significativo de provocar dependência e sedação, não se justificando a sua utilização. Não está claro se a mecamilamina utilizada em combinação com a TSN auxilia na cessação tabágica. As vacinas de nicotina parecem promissoras, mas ainda não estão licenciadas. Os outros fármacos não parecem ajudar na cessação tabágica.<sup>10</sup> Além dos fármacos mencionados, também estão em investigação novas formas farmacêuticas de TSN e de vareniclina e moléculas que interagem com os recetores GABA ou N-metil-D-aspartato (NMDA).<sup>47,48</sup>

#### **4.1. Vacinas de nicotina**

As vacinas contra a nicotina parecem ser as mais promissoras das novas terapêuticas para a cessação tabágica. O principal objetivo das vacinas de nicotina consiste em produzir anticorpos que bloqueiam os efeitos farmacológicos da molécula de nicotina. Deste modo, estas vacinas induzem a produção de anticorpos contra a nicotina, o que vai reduzir a quantidade de nicotina que atravessa a membrana hematoencefálica e, por consequência, diminuir os efeitos de prazer e de recompensa que a nicotina provoca nos fumadores. Assim, espera-se que as vacinas de nicotina interrompam o mecanismo indutor de recompensa e permitam diminuir o número de recaídas.<sup>49,50</sup>

A molécula de nicotina tem cerca de 167 kD, sendo demasiado pequena para ser reconhecida pelo sistema imunitário e, por isso, não provoca uma resposta imunitária. Quando



as moléculas de nicotina são conjugadas com um transportador, o sistema imunitário reconhece-as e apresenta-as aos linfócitos através das células apresentadoras de antígenos. Alguns exemplos de transportadores incluem: uma exoproteína bacteriana (proteína que existe na superfície externa da bactéria, o NicVAX), uma partícula vírus *like* (vírus sem informação genética, o NIC002) e uma toxina recombinante da cólera (TA-NIC). Deste modo, provoca-se uma resposta humoral e os plasmócitos vão produzir anticorpos contra a nicotina. Quando o doente fuma, os anticorpos ligam-se à molécula de nicotina e formam uma molécula demasiado grande para atravessar a barreira hematoencefálica. Assim, o mecanismo de ação destas vacinas é um antagonismo farmacocinético.<sup>49</sup>

A primeira vacinação provoca uma resposta imunitária primária e as outras administrações da vacina estimulam os plasmócitos a produzir anticorpos, sendo a resposta às vacinações seguintes mais rápida e eficaz. Estima-se que as vacinas de nicotina terão um efeito prolongado no sistema imunitário de 6 a 12 meses após vacinação, o que poderá reduzir o número de recaídas. Não será necessário a administração diária das vacinas de nicotina e só ocasionalmente é que serão feitas vacinas de reforço para manter os níveis adequados de anticorpos. A única desvantagem será a necessidade de injeções múltiplas e o tempo necessário até obter-se uma resposta imunológica eficaz. Também existem casos de indivíduos que não atingem os níveis necessários anticorpos para as vacinas nicotina serem eficazes.<sup>49</sup>

Existem quatro vacinas contra a nicotina atualmente em desenvolvimento e investigação clínica: a NicVAX (fase III), a NIC002 (fase II), a TA-NIC (fase II) e a Niccine (fase II).<sup>49,51</sup> Os resultados dos ensaios de fase II e III mostraram que a vacinação da nicotina é tão eficaz na cessação tabágica quanto o placebo. Existem várias explicações para as vacinas de nicotina não terem efeitos significativos na cessação tabágica como a possibilidade da nicotina ter um papel menor nos mecanismos de recompensa do tabaco do que se pensava inicialmente, pois a

nicotina é apenas um dos componentes do fumo de tabaco. Além disso, pode ser necessário atingir níveis mais elevados de anticorpos séricos para as vacinas de nicotina serem eficazes.<sup>52</sup>

Os efeitos adversos verificados nos dois ensaios clínicos disponíveis e com dados completos eram na maioria reações adversas ligeiras a moderadas, sendo as mais comuns o desconforto no local da injeção e os sintomas gripais. No estudo de NIC002, os participantes que receberam a vacina relataram mais reações adversas ligeiras a moderadas do que o grupo placebo, enquanto no estudo de NicVAX não houve diferença significativa entre o grupo a tomar a vacina e o grupo placebo.<sup>52</sup>

As vacinas de nicotina também levantam questões éticas, pois, teoricamente, podem não só serem utilizadas em fumadores para conseguir a abstinência ou a prevenção de recaídas, mas também para prevenir a dependência em determinadas populações como os adolescentes. Nesta população levantam-se questões acrescidas sobre consentimento visto que é uma população com idade inferior a 18 anos.<sup>50</sup>

#### **4.2. Fármacos que interagem com os recetores GABA ou com os recetores NMDA**

Em teoria, os fármacos que interagem com os recetores GABA ou com os recetores NMDA podem diminuir os mecanismos de recompensa da nicotina, sendo úteis no tratamento da dependência de nicotina. O topiramato é um agonista do recetor GABA-A e um antagonista do glutamato e está em fase III do seu desenvolvimento como terapêutica de cessação tabágica. Num ensaio randomizado controlado por placebo, os indivíduos a tomar topiramato eram cerca de quatro vezes mais propensos a deixar de fumar do que com o placebo. O baclofeno, um agonista seletivo do recetor GABA-B, mostrou alguma evidência clínica e pré-clínica, que

poderá ser útil para o tratamento da dependência da nicotina. A D-cicloserina é um agonista do recetor NMDA e está em fase II de desenvolvimento.<sup>48,53</sup>

Os fármacos mencionados são alguns dos que estão, atualmente, em investigação e desenvolvimento, existindo outros que não foram abordados. Muitos ainda estão em fases iniciais de desenvolvimento e necessitam de mais estudos para averiguar a sua eficácia e segurança na cessação tabágica, enquanto outros fármacos acabam por ser descontinuados, sendo a farmacoterapia na cessação tabágica uma área em constante crescimento e evolução. Assim, ao compreender melhor os mecanismos fisiopatológicos da nicotina, ao identificar novos alvos moleculares, ao testar novas abordagens terapêuticas e ao estabelecer melhores estratégias terapêuticas na utilização da farmacoterapia já disponível poderá trazer benefícios para a cessação tabágica. O futuro poderá passar pela terapêutica centrada no indivíduo com a identificação de determinados genes que influenciam não só a capacidade de cada indivíduo tem de deixar de fumar, mas também a resposta individual a cada farmacoterapia disponível para a cessação tabágica.

## Discussão e Conclusão

A nicotina é uma substância tóxica presente no tabaco e responsável por causar dependência, atuando como um agonista dos recetores nAChRs e envolvendo o sistema mesolímbico. No SNC são especialmente relevantes os recetores nAChRs  $\alpha_4\beta_2$ , os quais estão presentes nos neurónios dopaminérgicos da área tegmentar ventral. Após a exposição à nicotina, os nAChRs são estimulados e libertam dopamina na área tegmentar ventral e no núcleo *accumbens*, o que promove dependência. A nicotina ao atuar noutros recetores nAChRs induz a libertação de vários neurotransmissores (dopamina, glutamato, GABA e norepinefrina) por todo o cérebro, estando, possivelmente, vários sistemas de neurotransmissão envolvidos nos mecanismos de recompensa, indução de dependência e sintomas de abstinência. A serotonina, os canabinóides e os opiáceos endógenos também parecem estar envolvidos nos mecanismos de dependência na nicotina, apesar do seu papel ainda não estar esclarecido. Deste modo, ainda são necessários mais estudos para serem corretamente interpretadas as consequências da exposição à nicotina.

Em Portugal, os fármacos disponíveis para a cessação tabágica são a terapia de substituição de nicotina, a bupropiona, a vareniclina, a nortriptilina e a clonidina. Em alguns países, a citisina está disponível para o tratamento na cessação tabágica.

A TSN existe nas seguintes formas farmacêuticas: gomas, pastilhas, sistemas transdérmicos, comprimidos sublinguais, inalador, spray oral e spray nasal. Todas as formas farmacêuticas de TSN são igualmente eficazes, aumentando as probabilidades de evicção tabágica em 50-70%, pelo que a escolha de uma ou outra formulação farmacêutica deve basear-se não só na vontade, necessidade e tolerabilidade do fumador à forma farmacêutica, mas também no seu nível económico, uma vez que este tipo de terapêutica não é comparticipada

pelo SNS em Portugal. O perfil de segurança da TSN é favorável e, provavelmente, o melhor entre os três medicamentos de primeira linha para a cessação tabágica, existindo contraindicações comuns às diferentes formas farmacêuticas da TSN, como nas primeiras duas semanas após enfarte agudo do miocárdio, nas arritmias cardíacas graves, na angina instável, no acidente vascular cerebral em evolução, na gravidez e amamentação e em indivíduos com idade inferior a 18 anos. A TSN pode ser utilizada em indivíduos com doença cardiovascular e em grávidas, pois tendo em conta os riscos e os benefícios, o fumo do tabaco tem outros constituintes tóxicos para além da nicotina, que são mais prejudiciais do que a nicotina isoladamente. A TSN bem como a bupropiona e a vareniclina ajudam na diminuição do ganho ponderal que ocorre na cessação tabágica, mas a longo prazo não reduzem o aumento ponderal.

A bupropiona é um antidepressivo atípico utilizado como farmacoterapia de primeira linha na cessação tabágica, diminuindo os sintomas de abstinência e o desejo de fumar. Costuma ser bem tolerado, porém deve-se respeitar as interações medicamentosas, as contraindicações e os casos em que são necessários ajustes de doses. As RAMs mais frequentes da bupropiona são a insónia, a xerostomia e as náuseas. Existem outras reações adversas menos frequentes, mas clinicamente importantes como o risco de convulsões (taxa média de risco de convulsões é inferior a 1:1000) e as reações de hipersensibilidade (taxa inferior a 1:1000). A bupropiona é contraindicada em indivíduos com antecedentes de epilepsia ou distúrbios alimentares (anorexia nervosa e bulimia); com hipersensibilidade ao fármaco ou seus excipientes; ou que tomam inibidores da monoamina oxidase. Também deve-se ter um especial cuidado nos fumadores que estão a fazer suspensão abrupta de benzodiazepinas ou álcool, devido ao risco aumentado de convulsões. A bupropiona utilizada na cessação tabágica está associada a reações adversas neuropsiquiátricas, incluindo a ideação suicida e o comportamento suicida, sendo necessário suspender este fármaco se surgirem alterações comportamentais. A bupropiona é

considerada eficaz e segura em indivíduos com doença cardiovascular ou com doença pulmonar obstrutiva crónica.

A vareniclina é um agonista parcial dos recetores nAChRs  $\alpha_4\beta_2$  e é utilizado como fármaco de primeira linha na cessação tabágica. Estudos demonstraram que a combinação de vareniclina com a TSN (sistemas transdérmicos) é mais eficaz a atingir a abstinência tabágica em 12 semanas de tratamento do que a utilização da vareniclina em monoterapia; e a combinação da vareniclina com a bupropiona, em comparação com vareniclina em monoterapia, aumentou o tempo abstinência. No entanto, serão necessários mais estudos para esclarecer o papel da terapia combinada da vareniclina com a TSN e com a bupropiona na cessação tabágica. A vareniclina tem como principais RAMs as náuseas e os vómitos, mas também pode originar insónias, sonhos vividos e cefaleias. À semelhança da bupropiona, existe a suspeita que a vareniclina está associada a um risco aumentado de surgirem sintomas neuropsiquiátricos como depressão, ideação suicida ou comportamentos suicidas, pelo que os indivíduos a tomar vareniclina ou bupropiona devem ser monitorizados e vigiados relativamente a estas RAMs. Em indivíduos com insuficiência renal, recomenda-se precaução com a utilização de vareniclina e, se necessário, deve-se ajustar a dose, uma vez que a vareniclina é eliminada pelo rim. Não existe evidência que a vareniclina aumente o risco de doença cardiovascular, sendo um fator de proteção o fumador deixar de fumar.

A nortriptilina é um antidepressivo tricíclico utilizado como fármaco de segunda linha na cessação tabágica e o seu mecanismo de ação ainda não é totalmente conhecido. O motivo para a nortriptilina não ser utilizada como fármaco de primeira linha deve-se ao seu perfil de segurança ser questionável, tanto que em doses excessivas, a nortriptilina pode ser letal. A dose utilizada na cessação tabágica é inferior à utilizada no tratamento da depressão. Na cessação tabágica a dose utilizada varia entre os 75 a 100 mg, não estando associada a reações adversas

graves ou a óbitos. Contudo, a nortriptilina pode provocar hipotensão ortostática, xerostomia, obstipação, visão turva, cefaleias e tremor das mãos.

A clonidina é um agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico utilizado na hipertensão arterial, mas também pode ser utilizado na cessação tabágica como farmacoterapia de segunda linha, sendo um fármaco eficaz na cessação tabágica em comparação com o placebo. Porém, a clonidina tem um perfil de segurança desfavorável, o qual implica monitorização e vigilância médica de possíveis RAMs, sendo as mais frequentes a sedação e a xerostomia.

A citisina é um agonista parcial dos recetores nAChRs  $\alpha_4\beta_2$ , farmacologicamente semelhante à vareniclina. Em Portugal, a citisina não é utilizada como terapêutica de cessação tabágica, apesar de ser eficaz. As RAMs mais frequentes com a utilização da citisina foram os distúrbios gastrointestinais (dispepsia e náuseas) e, em alguns estudos, também surgiram cefaleias. Assim, é importante averiguar a eficácia e a segurança da aplicação da citisina na cessação tabágica, uma vez que é um fármaco eficaz e de baixo custo económico, sendo uma boa alternativa em utentes que não toleram os outros fármacos.

Relativamente aos novos fármacos disponíveis para a cessação tabágica, as vacinas de nicotina são as mais promissoras neste momento, existindo outros que necessitam de mais investigação quanto à sua eficácia e segurança na cessação tabágica, pois ainda não existem estudos suficientes. O futuro poderá passar pela terapêutica ser adaptada a cada indivíduo com a identificação de determinados genes que influenciam não só a capacidade de cada indivíduo tem de deixar de fumar, mas também a resposta a cada farmacoterapia disponível para a cessação tabágica.

Como foi exposto ao longo desta tese de revisão, a terapêutica farmacológica na cessação tabágica aumenta a taxa de sucesso, diminui a compulsão do fumador em relação ao cigarro e atenua a síndrome de privação, sendo uma vantagem e um auxílio para o fumador. As

principais farmacoterapias utilizadas são a TSN, a bupropiona e a vareniclina, sendo fármacos de primeira linha com eficácia comprovada. Existem outros fármacos utilizados como farmacoterapia de segunda linha que também são eficazes na cessação tabágica como a nortriptilina, a clonidina e a citisina. Cada fármaco apresenta o seu perfil de segurança, pelo que a escolha do tipo de farmacoterapia deve ter em conta não só o contexto clínico do fumador, mas também a preferência deste, devendo-se adequar a terapêutica a cada indivíduo e ao seu contexto socioeconómico e antecedentes patológicos.



## Referências bibliográficas

1. Dani JA, Balfour DJK. Historical and current perspective on tobacco use and nicotine addiction. *Trends Neurosci.* 2011 Jul;34(7):383–92.
2. World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2015 Raising taxes on tobacco. World Health Organization. 2015.
3. World Health Organization. European Tobacco Control Status Report 2014. World Health Organization. 2014-
4. Direcção-Geral de Saúde. Portugal - Prevenção e Controlo do Tabagismo em números. Direcção-Geral de Saúde. 2014.
5. World Health Organization. World Health Statistics 2015. World Health Organization. 2015.
6. Nunes E, Candeias A, Mendes B, Pardal C, Fonseca J, Oliveira L, et al. Programa-tipo de actuação em cessação tabágica. Saúde D-G de, editor. 2007. 88 p.
7. Zwar NA, Mendelsohn CP, Richmond RL. Tobacco smoking: options for helping smokers to quit. *Aust Fam Physician.* 2014;43(6):348–54.
8. Behrakis PK, Bilir N, Clancy L, Dautzenberg B, Demin AK, Gilljam H, et al. European Smoking Cessation Guidelines: The authoritative guide to a comprehensive understanding of the implications and implementation of treatments and strategies to treat tobacco dependence. 1 edition. (ENSP) EN for S and TP aisbl, editor. European Network for Smoking and Tobacco Prevention aisbl (ENSP). Panagiotis K. Behrakis; 2012. 228 p.
9. National Cancer Institute and Centers for Disease Control and Prevention. Smokeless Tobacco and Public Health: A Global Perspective. Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention and National Institutes of Health, National Cancer Institute. NIH Publication N° 14-7983; 2014.
10. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. In: Cahill K, editor. *Cochrane*

Database of Systematic Reviews. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013.

11. Guimarães S, Moura D, Soares da Silva P. *Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas, Manual de Farmacologia e Farmacoterapia*. 6ª edição. Porto: Porto editora; 2014.
12. U.S. Department of Health and Human Services. *Nicotine Addiction: Past and Present. How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General*. 2010. 792 p.
13. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM-5*. 5th ed. 2013. 947 p.
14. De Biasi M, Dani JA. Reward, Addiction, Withdrawal to Nicotine. *Annu Rev Neurosci*. 2011 Jul 21;34(1):105–30.
15. Service USD of H and H. *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress A Report of the Surgeon General*. US Dep Heal Hum Serv Public Heal Serv Off Surg Gen Rockville, MD. 2014.
16. Improgo MR, Tapper AR, Gardner PD. Nicotinic acetylcholine receptor-mediated mechanisms in lung cancer. *Biochem Pharmacol*. 2011;82(8):1015–21.
17. Tiesler CMT, Heinrich J. Prenatal nicotine exposure and child behavioural problems. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2014;23(10):913–29.
18. Caramona M, Esteves AP, Gonçalves J, Macedo T, Mendonça J, Osswald W, et al. *Prontuário terapêutico - 11*. 11ª ed. INFARMED; 2013. 718 p.
19. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, et al. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;11(11):CD000146.
20. Aubin H-J, Luquiens A, Berlin I. Pharmacotherapy for smoking cessation: pharmacological principles and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;77(2):324–36.
21. Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. In: 12th ed. The McGraw-Hill Companies, Inc; 2011.

22. Rigotti NA, Clair C. Managing tobacco use: the neglected cardiovascular disease risk factor. *Eur Heart J*. 2013 Nov 2;34(42):3259–67.
23. Coleman T, Chamberlain C, Davey M-A, Cooper SE, Leonardi-Bee J. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. In: Coleman T, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015.
24. Simas P, Marinho AR, Dias T. Cessação tabágica e ganho ponderal - linhas de orientação. Direcção-Geral da Saúde, editor. 2015. 20 p.
25. Farley AC, Hajek P, Lycett D, Aveyard P. Interventions for preventing weight gain after smoking cessation. In: Aveyard P, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012.
26. Rigotti NA. Strategies to Help a Smoker Who Is Struggling to Quit. *JAMA*. 2012 Oct 17;308(15):1573.
27. Sand L, Lekerud AK, Wallström M, Hirsch JM. Local tolerance of a sublingual nicotine tablet, an open single-centre study. *In Vivo (Brooklyn)*. 2012;26(3):463–8.
28. Rennard SI, Daughton DM. Smoking Cessation. *Clin Chest Med*. Elsevier Inc; 2014 Mar;35(1):165–76.
29. Shahab L, Brose LS, West R. Novel Delivery Systems for Nicotine Replacement Therapy as an Aid to Smoking Cessation and for Harm Reduction: Rationale, and Evidence for Advantages over Existing Systems. *CNS Drugs*. 2013 Dec 11;27(12):1007–19
30. Tonnesen P, Lauri H, Perfekt R, Mann K, Batra A. Efficacy of a nicotine mouth spray in smoking cessation: a randomised, double-blind trial. *Eur Respir J*. 2012 Sep 1;40(3):548–54.
31. Crooks PA, Bardo MT, Dwoskin LP. Nicotinic Receptor Antagonists as Treatments for Nicotine Abuse. *Adv Pharmacol. Advances in pharmacology*; 2014;69:513–51.
32. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. In: Hughes JR, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.

Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014.

33. Hays JT, Ebbert JO. Adverse Effects and Tolerability of Medications for the Treatment of Tobacco Use and Dependence. *Drugs*. 2010 Dec;70(18):2357–72.
34. Tonnesen P. Smoking cessation and COPD. *Eur Respir Rev*. 2013 Mar 1;22(127):37–43.
35. Garrison GD, Dugan SE. Varenicline: A first-line treatment option for smoking cessation. *Clin Ther*. 2009 Mar;31(3):463–91.
36. Rennard S, Hughes J, Cinciripini PM, Kralikova E, Raupach T, Arteaga C, et al. A Randomized Placebo-Controlled Trial of Varenicline for Smoking Cessation Allowing Flexible Quit Dates. *Nicotine Tob Res*. 2012 Mar 1;14(3):343–50.
37. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. In: Cahill K, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012.
38. Koegelenberg CFN, Noor F, Bateman ED, van Zyl-Smit RN, Bruning A, O'Brien JA, et al. Efficacy of Varenicline Combined With Nicotine Replacement Therapy vs Varenicline Alone for Smoking Cessation. *JAMA*. 2014 Jul 9;312(2):155.
39. Ebbert JO, Hatsukami DK, Croghan IT, Schroeder DR, Allen SS, Hays JT, et al. Combination Varenicline and Bupropion SR for Tobacco-Dependence Treatment in Cigarette Smokers. *JAMA*. 2014 Jan 8;311(2):155.
40. Mitchell JM, Teague CH, Kayser AS, Bartlett SE, Fields HL. Varenicline decreases alcohol consumption in heavy-drinking smokers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012 Oct 1;223(3):299–306.
41. Dhippayom T, Chaiyakunapruk N, Jongchansittho T. Safety of Nortriptyline at Equivalent Therapeutic Doses for Smoking Cessation. *Drug Saf*. 2011 Mar;34(3):199–210.
42. Aubin H-J, Karila L, Reynaud M. Pharmacotherapy for smoking cessation: present and future. *Curr Pharm Des*. 2011;17(14):1343–50.
43. Hajek P, McRobbie H, Myers K. Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic

- review and meta-analysis. *Thorax*. 2013 Nov 1;68(11):1037–42.
44. West R, Zatonski W, Cedzynska M, Lewandowska D, Pazik J, Aveyard P, et al. Placebo-Controlled Trial of Cytisine for Smoking Cessation. *N Engl J Med*. 2011 Sep 29;365(13):1193–200.
  45. Walker N, Howe C, Glover M, McRobbie H, Barnes J, Nosa V, et al. Cytisine versus Nicotine for Smoking Cessation. *N Engl J Med*. 2014 Dec 18;371(25):2353–62.
  46. Caponnetto P, Russo C, Polosa R. Smoking cessation: present status and future perspectives. *Curr Opin Pharmacol*. 2012 Jun;12(3):229–37.
  47. Raupach T, (Onno) van Schayck CP. Pharmacotherapy for Smoking Cessation. *CNS Drugs*. 2011 May;25(5):371–82.
  48. Harmey D, Griffin PR, Kenny PJ. Development of Novel Pharmacotherapeutics for Tobacco Dependence: Progress and Future Directions. *Nicotine Tob Res*. 2012 Nov 1;14(11):1300–18.
  49. Goniewicz ML, Delijewski M. Nicotine vaccines to treat tobacco dependence. *Hum Vaccin Immunother*. 2013 Jan 27;9(1):13–25.
  50. Wolters A, de Wert G, van Schayck OCP, Horstman K. Vaccination against smoking: an annotated agenda for debate. A review of scientific journals, 2001-13. *Addiction*. 2014 Aug;109(8):1268–73.
  51. Raupach T, Hoogsteder PHJ, (Onno) van Schayck CP. Nicotine Vaccines to Assist with Smoking Cessation. *Drugs*. 2012 Mar;72(4):e1–16.
  52. Hartmann-Boyce J, Cahill K, Hatsukami D, Cornuz J. Nicotine vaccines for smoking cessation. In: Hartmann-Boyce J, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012.
  53. Elrashidi MY, Ebbert JO. Emerging drugs for the treatment of tobacco dependence: 2014 update. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2014 Jun 22;19(2):243–60.