

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

## **Estratégias de Cessação Tabágica nos Cuidados de Saúde Primários**

---

Artigo de Revisão

Mariana Pereira Fonseca  
E-mail: [marianafonsec@gmail.com](mailto:marianafonsec@gmail.com)  
Telemóvel: +351 914888822  
Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra  
Pólo III, Ciências da Saúde  
Azinhada de Santa Comba, Celas  
3000-548 Coimbra  
Portugal

**“People smoke for nicotine but die of smoke.”**

**Michael Russell**

**(pioneiro na investigação da dependência de nicotina)**

# ÍNDICE

---

<b>Resumo</b>	5
<b>Introdução</b>	7
<b>1-Comentários Gerais</b>	9
1.1-Mecanismo de Dependência Tabágica	9
1.2-Definição das Estratégias de Cessação Tabágica	10
<b>2-Intervenção Breve</b>	12
<b>3-Intervenção Intensiva</b>	15
<b>3.1- Suporte de Grupo</b>	15
<b>3.2- Suporte Individual (Consulta Especializada)</b>	16
3.2.1- Indicações	16
3.2.2- A Primeira Consulta	17
3.2.3- Consultas de Seguimento	20
3.2.4- Terapêutica Não-Farmacológica	21
3.2.5- Terapêutica Farmacológica	23
3.2.6- Terapêutica Farmacológica Combinada	35
<b>4-Perspectivas Futuras</b>	38
<b>5-Conclusão</b>	43
<b>6-Anexos</b>	44
<b>Agradecimentos</b>	46
<b>Referências Bibliográficas</b>	47

## ÍNDICE DE IMAGENS

---

Figura 1 – Algoritmo para o tratamento da dependência tabágica (Soares e Carneiro, 2002). 11

Figura 2 – Efeitos da nicotina do cigarro (A) Síndrome de Abstinência (B) Mecanismo de acção da Vareniclina (C) (Foulds, 2006). 29

## ABREVIATURAS

---

OMS – Organização Mundial de Saúde  
SNC – Sistema Nervoso Central  
FDA – Food and Drug Administration  
nAchR – Receptores Colinérgicos Nicotínicos  
TSN – Terapêutica de Substituição de Nicotina  
DDM – Distúrbio Depressivo Major  
DA – Dopamina  
NA - Noradrenalina

## RESUMO

---

**Introdução:** A dependência tabágica é mundialmente reconhecida como um grave problema de saúde pública. O tabagismo é o principal factor de risco de morbilidade e mortalidade precoce que pode ser prevenido. Por isso, o desenvolvimento de programas específicos para deixar de fumar merece hoje, mais do que nunca, uma atenção especial.

**Objectivos:** O objectivo desta revisão é apresentar os actuais métodos de cessação tabágica nos cuidados de saúde primários, assim como as perspectivas futuras nesta área. A pesquisa bibliográfica foi realizada através da *b-on* (*pubmed, medline...*).

**Desenvolvimento:** Nos Cuidados de Saúde Primários destacam-se dois tipos de intervenção em cessação tabágica: a breve, a ser aplicada por todos os Médicos de Família na sua prática clínica e a intensiva, representada principalmente pela consulta especializada, na qual o médico envolve uma combinação de aconselhamento com terapêutica farmacológica. As investigações em estratégias de cessação tabágica, centram-se actualmente ao nível da imunoterapia e genética molecular para aumentar as taxas de sucesso destas intervenções.

**Conclusões:** O tabagismo é uma epidemia global que as estratégias de cessação tabágica visam combater. O contributo do Médico de Família e dos Cuidados de Saúde Primários, é importante para o sucesso destas estratégias, uma vez que permitem o acesso de todos os doentes, que assim o desejem, em programas de cessação tabágica, acompanhando os fumadores ao longo de todo o processo. Apesar dos avanços nesta área, há ainda elevadas taxas de recaída, pelo que serão necessárias mais investigações para otimizar terapêuticas e intervenções ao nível dos Cuidados de Saúde Primários.

**Palavras-chave:** Tabaco, Cessação Tabágica, Médico de Família, Consulta Especializada, Intervenção Breve, Terapêutica Farmacológica.

## ABSTRACT

---

**Introduction:** Tobacco dependence is worldwide recognized as a serious public health problem. Smoking is the major risk factor for precocious morbidity and mortality that can be prevented. That's why the development of specific programs for smoking cessation deserves today, more than ever, a special attention.

**Objectives:** The objective of this review is to present the approved methods for smoking cessation in primary care as well as the future prospects in this area. The literature search was carried out by b-on (pubmed, medline,...).

**Evolution:** In the context of primary care, there are two types of interventions for smoking cessation: brief intervention, to be applied by all primary care physicians in their daily practice and intensive intervention mainly represented by the specialized medical appointment in which the physician combines counseling with pharmacotherapy. The investigation in smoking cessation strategies is now based in immunotherapy and molecular genetics to increase success rates of these interventions.

**Conclusion:** Smoking is a global epidemic that smoking cessation strategies intend to fight. The contribution of the primary care physician is important for the success of these strategies, as they enable the access of all patients, who want it, to a smoking cessation program, following them along all the process. Despite the advances in this area, there still are high relapse rates requiring, therefore, more investigation in this area to optimize therapies and interventions in primary care.

**Key words:** Tobacco, Smoking Cessation, Primary Care Physician, Specialized Medical Appointment, Brief Intervention, Pharmacotherapy.

## INTRODUÇÃO

---

O uso do tabaco é um hábito generalizado que afecta cerca de um terço da população mundial adulta. A dependência tabágica é assim considerada como um problema grave de saúde pública que, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), mata anualmente 5,4 milhões de pessoas por carcinoma do pulmão, doença cardiovascular ou outras doenças relacionadas com o tabaco. Se nada for feito para parar esta epidemia, estima-se que em 2030 o número de mortes precoces associadas ao tabaco, por ano, será de cerca de 8 milhões, prevendo-se por isso um bilião de mortes durante o século XXI (Relatório da OMS, 2008). Em Portugal, segundo o Inquérito Nacional de Saúde 2005/2006, 20,9% da população com mais de 15 anos é fumadora (30,9% do sexo masculino e 11,8% do sexo feminino).

Sabe-se também que o tabaco é a principal causa evitável de morte em todo o Mundo. Torna-se assim essencial o desenvolvimento de políticas anti-tabaco tais como legislação, educação para a saúde, aumento de impostos sobre o tabaco e desenvolvimento de estratégias de cessação tabágica que permitam apoiar o maior número de fumadores possível, para que se possa evitar o crescimento desta epidemia à escala mundial (Relatório da OMS, 2008).

A nicotina é o principal componente psicoactivo do cigarro e é também a principal responsável pela dependência psicológica e física associada ao uso crónico do tabaco. Os efeitos psicológicos da nicotina associam-se a formas motivacionais fortes e imediatas que reforçam e mantêm o comportamento de fumar (Mohanasundaram *et al.*, 2008). A síndrome de abstinência é a consequência fisiológica mais importante associada à paragem repentina do consumo do tabaco, com efeitos adversos no organismo, razão pela qual os fumadores têm receio e dificuldade em deixar de fumar (McNeil *et al.*, 2010). Para além disso, o acto de fumar também está relacionado com hábitos sociais e comportamentos adquiridos que são difíceis de mudar. Devido a todos estes factores, a cessação tabágica sem apoio leva a que

apenas 5% dos fumadores que tentam deixar de fumar sejam bem sucedidos na manutenção da abstinência durante um ano (Fiore *et al.*, 2008).

A intervenção médica no processo de cessação tabágica é fundamental para aumentar a probabilidade de sucesso. O Médico de Família ocupa um lugar central neste processo, sendo que a ele cabe acompanhar uma população definida promovendo a saúde e prevenindo a doença (Rebelo, 2004). É por isso pertinente a realização deste trabalho de revisão sobre estratégias de cessação tabágica actuais e futuras nos Cuidados de Saúde Primários.

## 1-CONSIDERAÇÕES GERAIS

---

### 1.1-Mecanismo de Dependência Tabágica

---

O fumo do cigarro é constituído por cerca de 4000 constituintes químicos, sendo a nicotina o principal e o responsável pela dependência tabágica (física e psicológica). Esta, produz diversos efeitos motivacionais, neurofisiológicos e comportamentais através de regiões do SNC e vias neuroquímicas (Mohanasundaram *et al.*, 2008).

A dependência tabágica é mantida essencialmente por duas razões: pela sensação de prazer associado ao consumo do tabaco, bem como pelo aparecimento de sintomas de privação aquando da descontinuação desse consumo (McNeil *et al.*, 2010). A sensação de prazer associada ao consumo do tabaco surge devido à acção da nicotina na via mesolímbica do SNC. A nicotina liga-se a receptores colinérgicos nicotínicos (nAChR) dos neurónios dopaminérgicos dessa via e vai estimular a libertação de dopamina no núcleo *accumbens* (o principal centro de recompensa do SNC) o que produz sensação de bem-estar e de prazer imediato (reforço positivo). A descontinuação do consumo de tabaco leva ao desejo imperioso de fumar (“craving”) na procura destas sensações positivas associadas ao tabaco. Por outro lado, esta mesma descontinuação leva a sintomas de privação tais como tonturas, aumento do apetite, dificuldade de concentração, depressão ou irritabilidade (Jiménez-Ruiz *et al.*, 2009).

Para além do seu efeito directo na via mesolímbica dopaminérgica, a nicotina altera também a função de vários neurotransmissores do SNC que, indirectamente, têm influência nesta via e, desta forma, no mecanismo de dependência tabágica. São exemplos: serotonina (5-HT), GABA, glutamato, e opióides endógenos (sistema endocanabinóide) que estimulam

neurónios dopaminérgicos e contribuem para o aumento extracelular de dopamina (Garwood e Potts, 2007).

A dependência tabágica é assim um processo muito complexo que envolve não só os aspectos neuroquímicos de adição à nicotina, como também factores de aprendizagem e condicionamento social, factores associados à personalidade, factores económicos e o estímulo sensorial do toque, cheiro e sabor do próprio cigarro (Zwar *et al.*, 2007).

## **1.2-Definição das Estratégias de Cessação Tabágica**

---

Na base do processo de cessação tabágica, estão dois princípios que é necessário ter em conta: primeiro, o hábito de fumar deve ser visto como uma condição crónica, com risco elevado de recaída, que poderá requerer acompanhamento prolongado do fumador; segundo, todo o processo dependerá da vontade e determinação do fumador para deixar de fumar (Hughes, 2003).

Assim, no contexto do Cuidados de Saúde Primários, distinguem-se dois tipos de intervenção: a intervenção breve, que deve ser realizada por todos os profissionais de saúde na sua prática clínica e a intervenção intensiva que pode ser útil em casos seleccionados mas também para todos os fumadores que a ela recorram por necessidade (Soares e Carneiro, 2002). A intervenção intensiva é um tipo de estratégia usada com frequência e é comprovadamente mais eficaz que a intervenção breve. Nela se inclui o aconselhamento de grupo e individual, sendo que este último é representado pela consulta especializada de

cessação tabágica (Fiore *et al.*, 2008). Pretende-se por isso uma abordagem integrada das duas intervenções nos cuidados de saúde primários (Figura 1) (Soares e Carneiro, 2002).

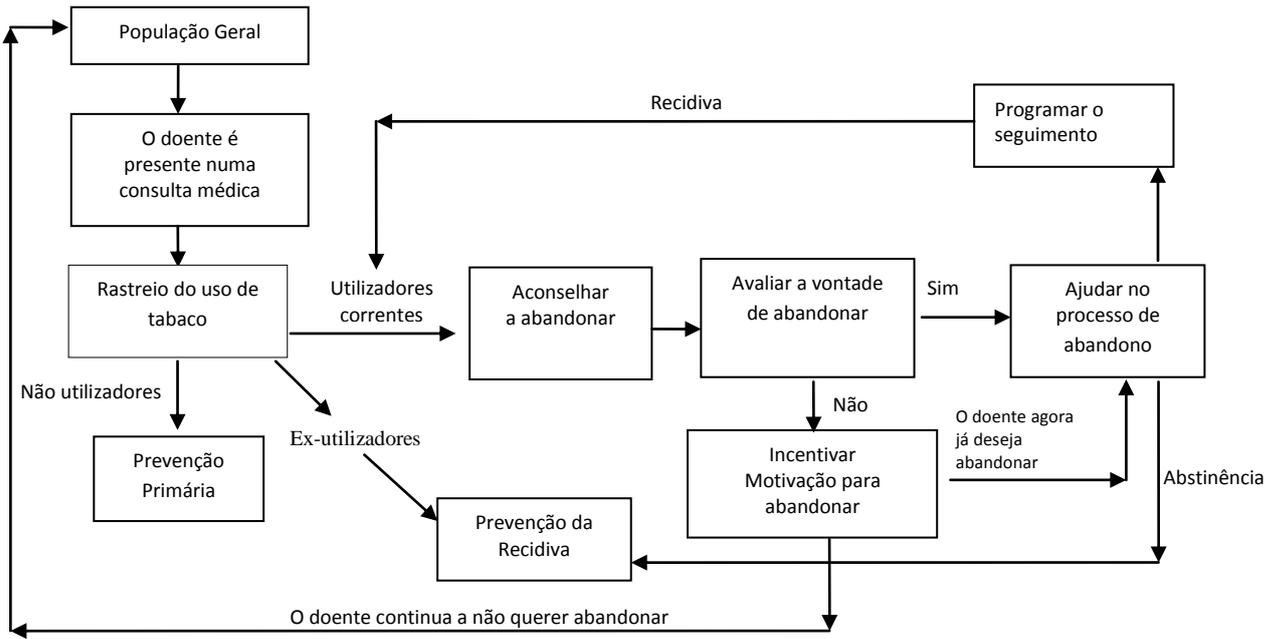


Figura 1 – Algoritmo para o tratamento da dependência tabágica. Adaptado de Soares e Carneiro, 2002.

## 2- INTERVENÇÃO BREVE

---

A intervenção breve é uma abordagem oportunista que se serve de todos os contactos do doente com o profissional de saúde para identificar os fumadores, motivá-los para a desabitação e fornecer estratégias de ajuda. É por isso uma intervenção que pode ser usada por todos os profissionais de saúde, é de curta duração, não devendo ultrapassar os dez minutos, e é dirigida a toda a população (Fiore *et al.*, 2008).

Um dos atributos do Médico de Família é o seu papel activo como “promotor de saúde”. Neste sentido, são os Médicos de Família que adquirem grande potencial de acção na área da cessação tabágica. Para além disso, o Médico de Família é hoje em dia o profissional de saúde com maior influência junto dos seus doentes. Assim, com a intervenção breve, os Médicos de Família conseguem chegar a uma grande faixa da população portuguesa e com taxas não negligenciáveis de sucesso. O papel do Médico de Família revela-se assim essencial nesta área de intervenção uma vez que a ele cabe acompanhar uma população definida, promovendo a saúde e prevenindo a doença (Rebelo, 2004).

Embora esteja claro que todos os fumadores beneficiam com a intervenção breve, não há carácter de obrigatoriedade na sua aplicação à população em geral. Contudo, há determinadas situações nas quais ela deve ser sempre aplicada: síndromes gripais de repetição, exacerbações de Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica e prescrição de oxigenoterapia, crises de dispneia num quadro de asma brônquica, doenças cardiovasculares, neoplasia particularmente do pulmão e da laringe, apneia do sono e doença ulcerosa gastro-duodenal (Rebelo, 2004).

Dentro da intervenção breve destacam-se três grandes grupos aos quais se destinam abordagens diferentes: fumadores que desejam iniciar de imediato o processo de cessação

tabágica; fumadores que não desejam para já deixar de fumar e ex-fumadores que abandonaram o tabaco recentemente.

Para os fumadores que pretendem deixar de fumar de imediato, a estratégia a utilizar é a dos “5 As” que consiste em: 1) *Abordar* os hábitos tabágicos do fumador; 2) *Avaliar* o seu grau de motivação para a cessação; 3) *Aconselhar* a cessação; 4) *Ajudar* o fumador na tentativa de abandono, fornecendo acompanhamento em consultas seguintes e, se necessário, programando aconselhamento e terapêutica farmacológica adequada; 5) *Acompanhar* o fumador em consultas de seguimento para prolongar a abstinência e prevenir recaídas (Zwar *et al.*, 2007) (Fiore *et al.*, 2008).

Para os fumadores que ainda não estão preparados para deixar de fumar, a estratégia já será diferente, sendo dirigida para a motivação, consistindo no modelo dos “5 Rs”, isto é, o médico assistente deve informar o doente sobre a *Relevância* dos benefícios do tabaco para a sua saúde; *Riscos* a que está exposto ao continuar a fumar; as *Recompensas* da cessação; tentar perceber as *Resistências* em parar de fumar e, por último, explicar que a *Repetição* de tentativas é bastante comum (Fiore *et al.*, 2008).

Para os ex-fumadores que concluíram recentemente o seu processo de desabituação, o objectivo da intervenção breve é evitar recaídas, reforçando o benefício que o doente conseguiu com a sua decisão, ajudando-o a resolver problemas residuais devido ao abandono do tabaco e identificando aqueles com dificuldade acrescida na manutenção da abstinência a longo prazo, sendo estes últimos, alvo de intervenção mais intensiva com terapêutica farmacológica (Soares e Carneiro, 2002).

Um estudo sobre um programa de cessação tabágica integrado nos Cuidados de Saúde Primários revelou valores de abstinência mantida entre 6 e 12 meses de 7,1% para os indivíduos que receberam intervenção breve, comparados com o grupo controlo (2,1%). Este estudo demonstrou ainda que um programa de cessação tabágica incorporado no dia-a-dia do

Médico de Família, resulta num aumento 3,3 vezes superior da abstinência mantida, comparada com o grupo controlo (Grandes *et al.*, 2000). Este estudo veio assim reforçar a importância do Médico de Família e dos Cuidados de Saúde Primários no plano de combate ao tabagismo.

Em Portugal, está provado que a intervenção breve efectuada pelo Médico de Família consegue taxas de abandono de cerca de 10 a 20% por ano, o que leva a concluir que há vantagem em reforçar a formação dos profissionais de saúde neste sentido, bem como criar programas mais intensivos de acompanhamento para dar seguimento a esta intervenção tão importante em Medicina Geral e Familiar (Nunes, 2009).

## **3-INTERVENÇÃO INTENSIVA**

---

### **3.1-Suporte de Grupo**

---

Este é um método pouco utilizado de suporte intensivo. Consiste em sessões de grupo, com cerca de 20 a 25 fumadores, dirigidos por moderadores profissionais ou amadores (normalmente ex-fumadores). Nestas sessões são desenvolvidas inúmeras estratégias para alterar comportamentos, informar sobre o processo de cessação e preparar para as dificuldades que possam surgir. Assim, as técnicas mais utilizadas no aconselhamento de grupo incluem breves apresentações didáticas sobre o processo de cessação tabágica, partilha de experiências entre os membros do grupo, exercícios de aprendizagem de novos comportamentos sociais, desenvolvimento de competências de “copping” e informação sobre como evitar recaídas (Fiore *et al.*, 2008). Segundo as recomendações da OMS de 2008, as sessões devem ter cerca de uma hora de duração e são cerca de cinco num mês, sendo que depois se calendariza o seguimento destes fumadores para evitar recaídas.

Contudo, não há evidência de uma maior eficácia quando comparado com o suporte intensivo individual, assim como não há evidência de que a combinação de sessões de grupo com intervenção breve, seja eficaz (Smith *et al.*, 2001). Para além destes resultados baseados na evidência, sabe-se também que este tipo de suporte não faz parte da preferência da maioria dos fumadores, pelo que se opta actualmente por desenvolver a área do suporte intensivo individual.

### **3.2-Suporte Individual (Consulta Especializada)**

---

A consulta especializada de cessação tabágica representa o suporte individual intensivo, que actualmente é prestado aos fumadores em Portugal, e que tem ganho relevo nos últimos anos.

A estratégia de intervenção na consulta, consiste num programa estruturado baseado no modelo multicomponentes que está provado ser o método mais eficaz (Lancaster *et al.*, 2000). Assim, o “Programa-tipo de actuação na Cessação Tabágica”, propõe um programa estruturado com quatro a seis consultas e três a quatro contactos telefónicos, orientados por uma equipa multidisciplinar que ajuda o fumador a alterar o seu comportamento, ensina-o a lidar com as dificuldades do processo de cessação tabágica e a reduzir os sintomas de privação e “craving” (Nunes *et al.*, 2007).

Em termos práticos, deve sempre ser avaliado o estadio de mudança comportamental, o grau de dependência/abstinência, bem como deve ser dada informação e ajuda ajustada à fase em que o fumador se encontra e otimizar a terapêutica farmacológica (Rebelo, 2004b).

#### **3.2.1-Indicações**

Todos os fumadores que desejam deixar de fumar podem recorrer à consulta, contudo a eficiência deste tipo de consultas será maior se forem utilizados critérios de acesso prioritário (Nunes *et al.*, 2007).

Assim, devem ser referenciados à consulta todos os fumadores nos quais a intervenção breve não foi bem sucedida e também: fumadores com tentativas anteriores falhadas; com

cardiopatía isquémica com menos de oito semanas de evolução; com arritmias ou hipertensão arterial não controladas; com patologia crónica não controlada; com outros comportamentos aditivos; com doença psiquiátrica estabilizada; grávidas ou mulheres em período de amamentação (Fiore *et al.*, 2008).

### **3.2.2-A primeira consulta**

A primeira consulta é a mais demorada (cerca de 45 minutos) e tem como principal objectivo fazer uma avaliação geral do perfil do fumador. Esta avaliação engloba uma avaliação clínica, a avaliação do consumo de tabaco e do grau de motivação para deixar de fumar e, por último, conselhos gerais e prescrição terapêutica, caso seja necessário (Nunes *et al.*, 2007).

#### **A) Avaliação Clínica**

A avaliação clínica do fumador consiste na recolha dos seus dados gerais incluindo a actividade profissional, nível de actividade física, hábitos alimentares e medicamentosos, bem como na avaliação do peso e perímetro abdominal. O fumador é também inquirido sobre o motivo que o levou à consulta (iniciativa própria ou referenciado pelo Médico de Família), existência de co-morbilidades associadas ao tabaco ou outros problemas (activos ou passivos) (Santos, 2006).

## **B) Avaliação do Consumo de Tabaco**

A avaliação do consumo do tabaco baseia-se nos dados obtidos a partir de um questionário para auto-preenchimento onde são inquiridos hábitos tabágicos, etílicos e toxicológicos. Para além disso também se avalia a capacidade de o indivíduo lidar com a ansiedade causada pelos sintomas de privação (Rebelo, 2004b).

Deve ainda ser avaliado o grau de dependência tabágica através do Teste de Fagerström (Anexo I). Este é o método standard e o mais utilizado. É considerado um importante auxiliar para o médico, já que permite adequar a terapêutica cognitivo-comportamental e farmacológica de acordo com o grau de dependência, bem como estabelecer um prognóstico quanto ao sucesso de todo o processo (Rustin, 2000). São considerados fumadores altamente dependentes de nicotina, aqueles que fumam o primeiro cigarro nos primeiros 30 minutos depois de acordar, os que fumam mais de 15 cigarros por dia ou aqueles que relatam sintomas de privação já ocorridos em tentativas de cessação anteriores (Zwar *et al.*, 2007).

## **C) Avaliação da motivação**

A avaliação da motivação deve basear-se em dois aspectos fundamentais: a importância atribuída à mudança de comportamento e a percepção do próprio fumador sobre a sua capacidade e confiança para mudar. Estes dois aspectos podem ser medidos através de uma escala analógica, ou através de um método quantitativo, o teste de Richmond (Anexo II) (Nunes *et al.*, 2007)

O modelo de Prochaska e DiClemente, permite classificar os fumadores em cinco estádios de motivação: *Pré-contemplação*, em que o fumador não se preocupa com o seu comportamento e não mostra vontade em deixar de fumar, evitando todo o tipo de ajuda e informação; *Contemplação* no qual o fumador se preocupa com o seu comportamento, mas tem algum receio quanto às dificuldades que podem advir e também duvida dos ganhos que pode conseguir com a desabitação tabágica; *Preparação* em que o fumador tenta modificar o seu comportamento a curto prazo e relata algumas tentativas anteriores no último ano; *Acção* no qual o fumador conseguiu parar de fumar e se mantém sem fumar durante os 6 meses seguintes, sem recaídas; *Manutenção* que significa que a pessoa deixou de fumar há mais de 6 meses e mantém esse comportamento, considerando-se abstinente ao fim de 5 anos (Prochaska e DiClemente, 1983).

Este enquadramento do fumador num estádio de mudança comportamental é controverso. Há autores que defendem a sua importância inequívoca para o processo de cessação tabágica, sendo considerado um importante auxiliar no estabelecimento de estratégias de mudança comportamental e de decisão terapêutica (especialmente motivacional). Ou seja, os fumadores em fase de *Pré-contemplação* e *Contemplação*, devem receber suporte motivacional adicional; aqueles que estão em fase de *Preparação* devem receber apoio cognitivo-comportamental e farmacológico no sentido de iniciar o processo de cessação e por último, para os fumadores em fase de *Acção* ou *Manutenção*, o principal objectivo será a prevenção de recaídas (Santos, 2006). Contudo, outros autores defendem que estes algoritmos de avaliação têm utilidade prática limitada porque, quando iniciado o processo de cessação tabágica, o sucesso da intervenção parece já não depender da motivação, mas sim apenas do grau de dependência (West, 2004).

#### **D) Conselhos Gerais**

É na primeira consulta que o médico pondera a introdução da terapêutica farmacológica e/ou não-farmacológica, baseando-se no perfil global do fumador obtido os métodos referidos anteriormente.

O fumador deve ser informado da importância de parar subitamente de fumar e de forma definitiva, devendo comprometer-se com o médico a assinalar uma data fixa para o fazer. Cabe ao médico o papel de proporcionar aconselhamento e terapêutica farmacológica adequados, para que este possa suportar as primeiras semanas de abstinência sem sofrer recaídas (Rebelo, 2004b).

No dia acordado para a cessação tabágica, o médico deve realizar o primeiro contacto telefónico no sentido de confirmar o cumprimento do acordo, congratular o fumador pela sua atitude e incentivá-lo a continuar com o compromisso assumido (Nunes *et al.*, 2007)

### **3.2.3- Consultas de Seguimento**

Passada a primeira fase da consulta de cessação tabágica, é importante programar as consultas de seguimento. Estas devem ser realizadas com intervalo de tempo menor no período inicial já que a síndrome de privação e “craving” são mais intensos nas primeiras três semanas, podendo depois ser ajustado de acordo com as necessidades do fumador (Fiore *et al.*, 2008).

Nas consultas de seguimento, um dos pontos importantes é a prevenção da recaída. Em Portugal, cerca de 72,2% dos fumadores que recorrem à consulta afirmam já ter tentado anteriormente deixar de fumar (Aguiar *et al.*, 2009). As principais razões apontadas pelos fumadores para a recaída são a falta de apoio para a cessação, humor negativo ou depressão, sintomas de abstinência fortes ou prolongados, aumento de peso e motivação em queda ou sentimento de perda (Soares e Carneiro, 2002). Algumas estratégias podem ser úteis na prevenção de recaídas: identificar e aprender a evitar situações que aumentem o desejo de fumar, reduzir comportamentos habitualmente associados ao tabaco, evitar estar na proximidade de pessoas a fumar, adoptar um estilo de vida saudável (Nunes *et al.*, 2007).

Caso aconteça uma recaída, deve ser explicado ao fumador que esta é uma parte integrante do processo de cessação, não o culpabilizando e procurando que este não abandone a consulta uma vez que a maioria dos fumadores sofre cerca de cinco a sete recaídas (Aguiar *et al.*, 2009). O fumador deve então ser novamente avaliado quanto ao grau de motivação para uma nova tentativa. Se estiver disposto a tentar novamente, então deve ser estruturado um novo programa de consultas. Caso o fumador ainda não esteja motivado para reiniciar o processo, então deve ser oferecido apoio motivacional (Fiore *et al.*, 2008).

### **3.2.4- Terapêutica Não-Farmacológica**

As modalidades de terapêutica não-farmacológica que podem aumentar os índices de abstinência a longo prazo incluem a terapêutica comportamental (mudança de hábitos para

evitar o desejo de fumar), a cognitiva (aprender a lidar com situações de risco) e motivacional (compreender a importância da desabitação) (Niaura, 2008).

A terapêutica cognitivo-comportamental pode ser realizada sob a forma de aconselhamento prático ou suporte intra-tratamento. O aconselhamento prático assenta em três componentes principais: 1) ensinar o fumador a reconhecer situações ou estados de espírito que aumentam o desejo de fumar (stress, a convivência com outros fumadores, afectos negativos, ingestão de álcool); 2) treinar o fumador para lidar com as dificuldades, ensinando-o a antecipar e evitar situações de stress, a adoptar um estilo de vida saudável e a lidar com o “craving”; 3) fornecer informação básica sobre o tabagismo e técnicas de abandono disponíveis (Soares e Carneiro, 2002). O suporte intra-tratamento engloba o encorajamento do fumador a falar sobre os seus principais receios no processo de cessação, das suas principais dificuldades ao longo do processo, bem como visa encorajá-lo a continuar abstinente. Para além disso, o médico deve sempre transmitir confiança no fumador e na sua capacidade de lidar com as adversidades e deve também mostrar-se sempre disponível para ajudar (Fiore *et al.*, 2008). Há estudos que defendem que a terapêutica comportamental prolongada aumenta os índices de abstinência às 20 semanas significativamente comparada com a intervenção breve (Killen *et al.*, 2008).

A terapêutica motivacional tem grande importância na consulta especializada, uma vez que a motivação é fundamental em qualquer processo de mudança comportamental (Nunes *et al.*, 2007). Esta é uma técnica psicológica que assenta num princípio fundamental: a motivação deve ser vista como a capacidade de uma pessoa aderir a uma estratégia específica de mudança, e que pode ser alterada ao longo do tempo, e não como um aspecto estático do carácter de um indivíduo (Santos, 2006). Os objectivos desta forma terapêutica são: enfatizar a necessidade de mudar, ajudar a resolver a ambivalência (conflito psicológico de continuar

ou parar de fumar) e ajudar a ultrapassar os obstáculos durante o processo de cessação tabágica (Fiore *et al.*, 2008).

O tratamento não-farmacológico isolado provou ser eficaz no processo de cessação tabágica, contudo, sabe-se que este combinado com terapêutica farmacológica, tal como se faz na consulta especializada, é mais eficaz e aumenta os índices de sucesso (Grandes *et al.*, 2000) (Foulds *et al.*, 2004).

### **3.2.5- Terapêutica Farmacológica**

Tal como acontece com outras doenças crónicas, o tabagismo necessita de uma abordagem multidisciplinar na qual a terapêutica farmacológica ocupa um lugar vital. O sucesso da farmacoterapia deve-se fundamentalmente à atenuação dos sintomas de privação e redução do “craving”, permitindo ao fumador a desabituação com maior facilidade (Rebelo, 2004b). Todos os fumadores integrados num processo de cessação tabágica, devem ser incentivados ao uso de fármacos considerados eficazes para esse fim, excepto quando estão contra-indicados ou quando o seu uso não revela eficácia suficiente (grávidas, adolescentes, fumadores ligeiros). A farmacoterapia chega a triplicar os índices de abstinência no processo de cessação tabágica (evidência A) (Fiore *et al.*, 2008).

Existem actualmente no mercado três grupos de fármacos de primeira linha aprovados pela *US Food and Drug Administration* (FDA): Terapêutica de Substituição de Nicotina, Bupropiona e a Vareniclina (McNeil *et al.*, 2010). Há ainda dois fármacos que não foram

aprovados especificamente para o tratamento da dependência tabágica, mas que são recomendados em segunda linha: Clonidina e Nortriptilina (Fiore *et al.*, 2008).

### **A)Terapêutica de Substituição de Nicotina (TSN)**

Desde que se demonstrou o papel da nicotina na dependência tabágica, que uma das estratégias inicialmente pensadas foi a de substituí-la farmacologicamente (Okuemi *et al.*, 2000). Existem no mercado 5 formulações de TSN aprovadas pela FDA: gomas para mascar, sistemas transdérmicos, spray nasal, inalador e comprimidos sublinguais (Stead *et al.*, 2008). Em Portugal, não são comercializados o spray nasal e o inalador (Prontuário Terapêutico, 2010), pelo que estas formulações não serão abordadas. Quase todas as formas estão disponíveis para venda livre desde 1996. Inicialmente, o objectivo seria facilitar o acesso do fumador a estes produtos, aumentando o número de fumadores em desabituação. Contudo, não há evidência de que a venda livre de formulações de TSN tenha aumentado nem os índices de abstinência, nem a sua utilização nas tentativas de cessação tabágica (Thorndike *et al.*, 2002).

A TSN substitui parcialmente os níveis plasmáticos de nicotina obtida no fumo do cigarro nas primeiras 8 a 12 semanas de cessação tabágica. Diminui por isso os sintomas de privação numa fase em que estes estão mais intensos, permitindo ao fumador a desabituação lenta (Etter e Stapleton, 2006).

A nicotina pode ter um papel importante na doença cardiovascular relacionada com o tabaco pelos seus efeitos hemodinâmicos e de aceleração do processo aterosclerótico (Balfour *et al.*, 2000). Assim, todas as formulações de TSN devem ser usadas com precaução em doentes com arritmias graves, angina instável ou nas duas semanas seguintes a um enfarte

agudo do miocárdio. Contudo, sabe-se que os seus efeitos cardiovasculares são menores do que os da nicotina do tabaco, não havendo contra-indicação absoluta ao seu uso nestes casos (Corelli e Hudmon, 2002). Quanto à utilização de TSN na gravidez, sabe-se que nenhuma das formulações está indicada, contudo, também é certo que os riscos da TSN para o feto são menores do que aqueles provocados pelo tabaco, por isso, a sua prescrição pode ser ponderada nos casos em há falência terapêutica com métodos não farmacológicos (Fiore *et al.*, 2008).

A goma para mascar medicamentosa foi a primeira formulação de TSN a ser aprovada pela FDA em 1984. Pela mastigação, há libertação de nicotina na mucosa oral e consequente absorção. As doses de nicotina são de 2mg ou 4mg e devem ser escolhidas de acordo com grau de dependência do fumador avaliado pelo Teste de Fagerström (Frishman *et al.*, 2006). Os fumadores devem consumir diariamente cerca de 9 a 12 gomas (até um máximo de 30), sendo que devem seguir um horário fixo e evitar usá-las apenas quando surgem sintomas de privação. Em geral, a sua utilização é segura e são pouco frequentes e ligeiros os efeitos adversos, que normalmente são eliminados pela correcção da técnica de mastigação. Estão contra-indicadas em doentes com úlcera péptica e lesões da articulação temporo-mandibular (Corelli e Hudmon, 2002). O uso de gomas de nicotina seja em terapêutica convencional ou de longo curso, aumenta os índices de abstinência em cerca de 50% quando comparado com placebo (Fiore *et al.*, 2008).

Os sistemas transdérmicos foram aprovados pela FDA em 1991 (Frishman *et al.*, 2006). Promovem a libertação lenta de nicotina que é absorvida através da pele, não chegando por isso a atingir as concentrações plasmáticas obtidas com o fumo do cigarro. Existem dois tipos de sistemas transdérmicos (16h e 24h) que apresentam igual eficácia e cuja escolha/prescrição se deve basear no perfil do fumador quanto aos sintomas de privação e “craving” (Corelli e Hudmon, 2002). Estão contra-indicados nos doentes com eczema

sistêmico. As principais vantagens em relação às gomas para mascar são: maior comodidade de administração, menores efeitos adversos e um menor risco de desenvolver dependência pelo fármaco (Okuemi *et al.*, 2000). Tanto a terapêutica de longo curso como a convencional (6 a 14 semanas), duplicam a probabilidade de abstinência a longo prazo quando comparadas com placebo. Contudo, a eficácia da terapêutica de longo curso não aumenta significativamente comparativamente com a da convencional, não justificando o seu uso (Fiore *et al.*, 2008).

Os comprimidos sublinguais são a formulação mais recentemente aprovada pela FDA. Tal como as gomas para mascar são absorvidos na mucosa oral, porém não devem ser mastigados, mas sim dissolvidos na boca. São boas alternativas aos fumadores com lesões dentárias ou da articulação temporomandibular que não podem usar as gomas para mascar (Frishman *et al.*, 2006). Existem duas doses disponíveis (2mg e 4mg) que devem ser prescritas de acordo com o desejo do indivíduo de fumar o primeiro cigarro da manhã. Para os fumadores com dependência ligeira, é prescrita a dose de 2mg e sabe-se que esta duplica os índices de abstinência quando comparada com placebo. Para os fumadores altamente dependentes (com 4mg), os índices de abstinência medidos aos 6 meses triplicam quando comparados com placebo (Fiore *et al.*, 2008).

Alguns estudos têm vindo a sugerir o efeito benéfico da TSN na redução da carga tabágica diária. Se esta redução for conseguida, quando o fumador iniciar definitivamente o processo de cessação, partirá de um nível de carga tabágica menor, aumentando a probabilidade de sucesso. Assim, pensa-se que a redução da carga tabágica poderá ser o primeiro passo no processo de desabituação, ajudando o fumador a eliminar gradualmente o seu comportamento e motivando-o para a abstinência total (Hughes, 2003). Um estudo controlado duplamente cego, avaliou a eficácia da TSN na redução e cessação tabágica, concluindo que, a curto prazo, o grupo tratado com TSN atingiu um índice de abstinência

mantida maior que o do grupo placebo. A longo prazo, não só se observou um índice de abstinência superior no grupo que recebeu TSN (50% a 70%), como também se verificou uma redução da carga tabágica superior à verificada no grupo placebo (Kralikova *et al.*, 2009). Contudo, esta abordagem dirigida para a redução ainda não mostrou redução significativa na morbidade e mortalidade a longo prazo e ainda não é apoiada por muitos estudos, pelo que não é recomendada (Fiore *et al.*, 2008).

O objectivo de qualquer terapêutica farmacológica é sempre a cessação permanente ou, pelo menos, durante um período de tempo que garanta benefícios para a saúde dos fumadores. A TSN está relacionada com uma taxa elevada de recaída após o primeiro ano, pelo que o estudo da sua eficácia a longo prazo se revelou importante. Uma das revisões sistemáticas publicadas estimou que cerca de 30% dos ex-fumadores estudados iriam sofrer uma recaída após 12 meses do fim do tratamento e que a maioria seria entre o primeiro e segundo ano. Contudo, não se verificou diferença significativa entre o grupo da TSN e o placebo, sugerindo que as recaídas são um processo que ocorre natural e frequentemente na grande maioria dos indivíduos que tentam a cessação tabágica e não apenas naqueles sujeitos a tratamento com TSN (Etter e Stapleton, 2006).

Assim, nos EUA, prevê-se que a duplicação do uso da TSN nos fumadores que pretendem deixar de fumar, pode evitar cerca de 19000 mortes por doenças relacionadas com o tabaco nos próximos 20 anos. Estima-se ainda que, se o uso de TSN fosse de 100% durante 20 anos, o número de mortes prematuras evitadas seria cerca de 40000 (especialmente por doença cardiovascular e cancro do pulmão) (Apelberg *et al.*, 2010).

## **B) Bupropiona**

A Bupropiona (Zyban<sup>®</sup>) foi o primeiro fármaco não-nicotínico, a ser aprovado pela FDA para o tratamento da dependência tabágica em 1997 (Aubin, 2002). Desde essa data foi reconhecido como fármaco de primeira linha para a cessação tabágica e o seu uso foi-se generalizando, alcançando cerca de 50 países em todo o Mundo (Hays e Ebbert, 2003).

Existem fortes razões para a utilização de anti-depressivos como terapêutica farmacológica no tratamento da dependência tabágica. Vários estudos têm vindo a demonstrar que a síndrome depressiva está especialmente associada à descontinuação do uso de nicotina. Por um lado, o Distúrbio Depressivo Major (DDM) é o que mais está associado aos fumadores sendo mais comum entre este grupo de indivíduos do que em não-fumadores. Por outro lado, indivíduos com DDM têm maior dificuldade na cessação tabágica e a probabilidade de falência terapêutica é maior (Thorsteinsson *et al.*, 2001). Por isso, pensa-se também que a Bupropiona, como antidepressivo eficaz que é, pode reduzir os sintomas depressivos em fumadores e pode limitar o seu aparecimento após a cessação (Hays e Ebbert, 2003). A Bupropiona actua bloqueando a recaptção de dopamina (DA) e noradrenalina (NA) da via mesolímbica e locus ceruleus, respectivamente. Assim, aumenta os níveis extracelulares destes neurotransmissores, simulando a acção da nicotina. Deste modo, a Bupropiona diminui os sintomas de privação, o “craving”, bem como limita o ganho de peso após a cessação tabágica (Shiffman *et al.*, 2000)(Fiore *et al.*, 2008). Há ainda evidências que apontam para o seu efeito antagonista sobre os receptores colinérgicos nicotínicos o que pode conduzir ao bloqueio do reforço positivo associado à nicotina (Slemmer *et al.*, 2000).

Segundo a “US Health Service Clinical Practice Guidelines”, a dose recomendada, é de 300 mg por dia, dividida em duas tomas. Deve iniciar-se 150 mg em toma única durante três dias e depois passar para 150 mg duas vezes por dia. O fumador deve estabelecer uma

data para deixar de fumar que será, preferencialmente, durante as primeiras duas semanas de tratamento, e se após quatro semanas o fumador não iniciou a cessação tabágica completa, é aconselhado o abandono da terapêutica. O tratamento deve ter a duração de 7 a 12 semanas, mas a Bupropiona pode ser usada para terapêutica de longo curso. Nesse caso, deve ser usada a dose de 150 mg por dia até 6 meses (Fiore *et al.*, 2008).

A Bupropiona parece ser segura e bem tolerada, quando usada na dose recomendada e com a duração de 7 a 12 semanas. Contudo, torna-se difícil distinguir determinados sintomas como sendo efeitos adversos devido ao fármaco em si ou como sendo sintomas de privação (Hays e Ebbert, 2003). Os efeitos adversos mais comuns são a insónia (30 a 45%) e boca seca (5 a 15%), relacionados com a dose. Outros, mais ligeiros, incluem ansiedade, cefaleias e náuseas (Johnston *et al.*, 2001). O efeito adverso mais preocupante é a convulsão (0,1%), pelo que a Bupropiona está contra-indicada em doentes com história prévia ou actual de convulsões, bulimia, anorexia nervosa e também naqueles que tomam inibidores da monoaminaoxidase (MAO). O abandono da terapêutica devido a efeitos adversos é cerca de 6 a 12% comparado com 4 a 8% com placebo (Aubin 2002) (Fiore *et al.*, 2008).

Está provado que a Bupropiona é eficaz na cessação tabágica e duplica os índices de abstinência a longo prazo comparada com placebo. Uma meta-análise demonstrou índices de abstinência de 19% para a Bupropiona comparados com 11% do grupo placebo (follow-up às 24 semanas e 6 meses) (Hughes *et al.*, 2007). Para os fumadores que pretendam reduzir a carga tabágica antes da cessação completa, a Bupropiona também pode ser útil, estando provado que ajuda a manter a redução, a encurtar o tempo até à abstinência completa e a aumentar os índices de sucesso a curto prazo (Hatsukami *et al.*, 2004). Tal como a TSN, a Bupropiona parece ter um papel importante na limitação do ganho de peso que frequentemente surge após a cessação tabágica. Clinicamente este aspecto é importante, tornando a Bupropiona numa alternativa viável para fumadores cujo aumento de peso é visto

como um obstáculo à cessação (Hays e Ebbert, 2003). Por último, tem sido estudada a eficácia da Bupropiona na cessação a longo prazo após terapêutica de longo curso com cerca de um ano de duração seguida de um ano de follow-up. Concluiu-se que a terapêutica de longo curso atrasa a recaída, mas não parece aumentar significativamente os índices de abstinência ao fim de um ano de follow-up (Hays *et al.*, 2001).

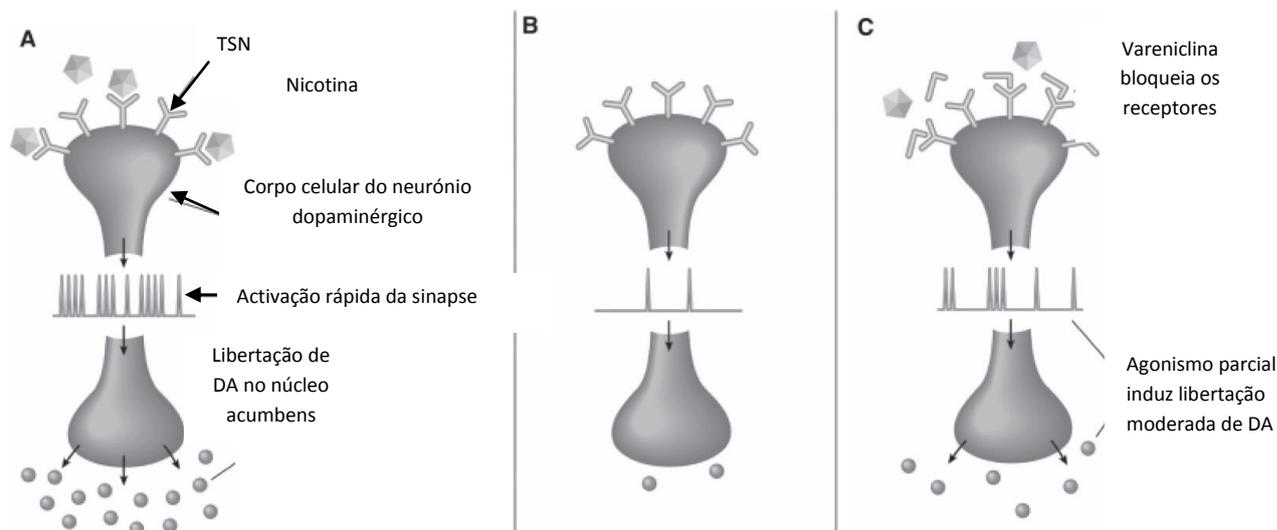
### **C) Vareniclina**

A Vareniclina é o fármaco mais recentemente aprovado para o tratamento farmacológico da dependência tabágica. Foi aprovado nos EUA em Maio de 2006 pela FDA, com o nome comercial de Chantix<sup>®</sup>. Em Setembro, foi aprovada nos países europeus pela European Medicines Agency, tendo sido designado de Champix<sup>®</sup> (Jiménez-Ruiz *et al.*, 2009).

A Vareniclina foi desenvolvida como um agonista parcial dos receptores colinérgicos nicotínicos (nAChR) a partir da Citisina (Cahill *et al.*, 2007), um alcalóide natural que chegou a ser usado no tratamento farmacológico da dependência tabágica durante cerca de 40 anos na Europa Central e Oriental (Coe *et al.*, 2005), contudo, a falta de ensaios clínicos controlados, fez com que esta fosse excluída das recomendações.

Coe e colegas, descreveram o duplo mecanismo de acção da Vareniclina através de um estudo electrofisiológico funcional. Concluíram que a Vareniclina se liga à subunidade  $\alpha 4\beta 2$  dos nAChR com afinidade subnanomolar e alta selectividade (3 vezes superior à da citisina e 16 vezes superior à da nicotina). Foi assim demonstrado o duplo mecanismo de acção da Vareniclina: por um lado, tem actividade de agonista parcial da subunidade  $\alpha 4\beta 2$  dos nAChR, impedindo a diminuição dos níveis de dopamina no núcleo accumbens durante a cessação

tabágica, resultando no alívio dos sintomas de privação; por outro lado, antagoniza a actividade da nicotina nesses receptores, facilitando a desabituação (Coe *et al.*, 2005).



**Figura 2** – Efeitos da nicotina do cigarro (A). Síndrome de Abstinência (B). Mecanismo de Acção da vareniclina (C) (Foulds, 2006).

A dose recomendada é de 0,5 mg uma vez por dia durante os primeiros três dias e, em seguida, deve ser aumentada para 1mg por dia até perfazer 7 dias. Aí, deve acontecer a cessação tabágica total. Ao oitavo dia, deve iniciar-se a dose diária definitiva com 1 mg dividido em duas tomas (Fiore *et al.*, 2008).

Os efeitos adversos mais comuns são as náuseas e foram relatados em quase 30% dos fumadores, embora apenas uma pequena percentagem (menos de 3%) tenha interrompido o tratamento devido a este efeito. Estas ocorrem na sua maioria durante a

primeira semana e a sua prevalência chega aos 18% na segunda semana, começando depois a decair. Foram também relatados sonhos anormais e insónias (cerca de 13% e 14%, respectivamente) (Jorenby *et al.*, 2006). Sabe-se que a probabilidade de ocorrer um episódio de náuseas é proporcional ao aumento da dose de Vareniclina (Ravva *et al.*, 2010). Cerca de 92% da Vareniclina é excretada inalterada na urina, pelo que é necessário o ajuste da dose nos doentes com insuficiência renal crónica. Apenas quantidades pequenas são excretadas sob a forma de alguns metabolitos (Obach *et al.*, 2006), o que permite concluir que são raras as interacções entre a Vareniclina e os fármacos metabolizados pelo citocromo P450.

Vários estudos têm vindo a demonstrar a eficácia e utilidade da Vareniclina no plano de cessação tabágica. Um ensaio clínico de fase III, duplamente cego, comparou a eficácia da Vareniclina com Bupropiona e placebo, durante 12 semanas, acompanhado de aconselhamento semanal (Jorenby *et al.*, 2006). Concluiu-se então que os índices de abstinência, medidos às 52 semanas, foram de 70%, 65% e 60%, respectivamente (Jorenby *et al.*, 2006). Foi ainda possível concluir que tanto a Vareniclina como a Bupropiona têm efeito na redução dos sintomas de privação e do “craving” comparadas com placebo. Um outro ensaio clínico de fase III, comparou a eficácia Vareniclina com selos transdérmicos de nicotina (Aubin *et al.*, 2008). Os índices de abstinência foram medidos desde o fim do tratamento (12 semanas) até às 52 semanas e foram significativamente mais elevados para a Vareniclina (26,1% vs 20,3%). Um ensaio clínico controlado e randomizado, avaliou a eficácia da terapêutica com Vareniclina quando prolongada por mais 12 semanas, comparada com placebo. Os índices de abstinência para a Vareniclina e placebo foram avaliados nas semanas 13 a 24 (70,5% e 49,6% respectivamente) e 13 a 52 (43,6% e 36,9%, respectivamente), tendo-se verificado, por isso, valores significativamente mais altos para a Vareniclina em relação ao grupo placebo. Foi assim concluído que não se deve dar por falhada prematuramente uma terapêutica com Vareniclina, se o doente continua a fumar e

deve sim tentar-se o tratamento prolongado preferencialmente até perfazer 24 semanas. Este estudo revelou ainda que a média de ganho de peso foi menor no grupo tratado com Vareniclina comparada com placebo (Tonstad *et al.*, 2006). Em casos de recaída após o tratamento convencional de 12 semanas, pode iniciar-se um novo tratamento, desde que o período total de exposição à Vareniclina não ultrapasse um ano (Tonstad *et al.*, 2006) (Lee *et al.*, 2008).

Não há evidência de uma influência do sexo na eficácia da Vareniclina, mas sabe-se que a idade pode influenciar a resposta ao tratamento. Indivíduos com mais de 45 anos têm índices de abstinência superiores aos indivíduos abaixo dessa faixa etária (Ravva *et al.*, 2010).

#### **D) Clonidina**

A Clonidina é um fármaco de segunda linha usado no tratamento da dependência tabágica. É um anti-hipertensor, com ação agonista  $\alpha_2$  a nível central, que reduz a libertação de noradrenalina e permite assim reduzir os sintomas de privação associados à cessação tabágica (Corelli e Hudmon, 2002). Está indicada como alternativa aos fármacos de primeira linha, mas também é útil em doentes com dependência por outras drogas e álcool já que esta é capaz de aliviar todos os sintomas de privação independentemente da substância de abuso (Frishman *et al.*, 2006).

Os efeitos adversos são frequentes e os mais comuns são boca seca (40%), hipotensão postural, tonturas, sonolência e obstipação (Corelli e Hudmon, 2002).

Uma meta-análise realizada demonstrou que a Clonidina isolada é significativamente mais eficaz, atingindo eficácia comparável à da TSN e Bupropiona (Hughes *et al.*, 2007). Não se deve prolongar o tratamento por mais de 3 a 4 semanas após a cessação uma vez que a

Clonidina é eficaz apenas para o alívio dos sintomas agudos de privação (Frishman *et al.*, 2006).

Mais estudos serão necessários no sentido de provar a eficácia e segurança da Clonidina em comparação com outros fármacos para que esta possa vir a ser aprovada como fármaco de primeira linha no tratamento da dependência tabágica (Fiore *et al.*, 2008).

### **E) Nortriptilina**

A Nortriptilina é um antidepressivo tricíclico usado como fármaco de segunda linha para o tratamento da dependência tabágica. Como já foi discutido anteriormente, as razões da sua utilização enquanto antidepressivo no tratamento da dependência tabágica são óbvias.

O tratamento deve ser iniciado uma a três semanas antes do dia da cessação para permitir atingir concentrações plasmáticas estáveis deste fármaco evitando assim o aparecimento de sintomas de privação (Fiore *et al.*, 2008).

A sua utilização é limitada pela frequência de efeitos adversos intensos, tais como: boca seca, tonturas, visão turva, sonolência e risco de arritmia em doentes com patologia cardiovascular. Está contra-indicada em doentes com enfarte agudo de miocárdio recente, arritmia ou doença hepática (Zwar *et al.*, 2007).

Um estudo demonstrou que a Nortriptilina melhorou significativamente os índices de abstinência aos 6 meses de follow-up comparada com placebo (20,6% vs 5,3%, respectivamente) (da Costa *et al.*, 2002).

### 3.2.6- Terapêutica Farmacológica Combinada

Actualmente, nenhum dos fármacos comercializados para o tratamento da dependência tabágica é totalmente eficaz em todos os fumadores, pelo que é necessário, cada vez mais, a procura de novos tratamentos ou a introdução de combinações entre fármacos já existentes no sentido de otimizar os índices de sucesso no processo de cessação tabágica (Fiore *et al.*, 2008).

A razão da utilização de terapia combinada incide no facto de a maioria dos fumadores muito dependentes, com monoterapia, atingir concentrações plasmáticas de nicotina abaixo daquelas que conseguiam obter com o fumo do cigarro, levando assim a um número maior de recaídas ou abandono da terapêutica (Sweeney *et al.*, 2001).

As combinações mais estudadas envolvem, na sua grande maioria, os fármacos de primeira linha, embora a Vareniclina seja dos três o menos estudado com esta finalidade (McNeil *et al.*, 2010). Uma meta-análise recente avaliou a taxa de abstinência agregada de 5 ensaios clínicos, quer para monoterapia quer para terapêutica combinada. Os índices de abstinência foram significativamente superiores para o segundo grupo: 39%, 29,3% e 22,2%, aos 3, 6 e 12 meses, respectivamente, comparativamente com aqueles medidos no mesmo período de tempo para o grupo da monoterapia: 27,6%, 19,1% e 14,3%. Concluiu-se também que em qualquer ponto do estudo, o grupo da terapêutica combinada teve probabilidade de abstinência significativamente superior. Ainda neste estudo, para além da abstinência, foi também avaliado o ganho de peso pós-cessação e concluiu-se que as terapêuticas combinadas proporcionam um ganho de peso menor comparado com placebo às 7 semanas de tratamento, contudo, depois dessa data, não se observam diferenças significativas (Shah *et al.*, 2008). Um ensaio randomizado mais recente, comparou 3 monoterapias (sistema transdérmico de nicotina, comprimido sublingual de nicotina e Bupropiona) e duas terapias combinadas (sistema transdérmico de nicotina com comprimido sublingual de nicotina e Bupropiona com

comprimido sublingual de nicotina) nos Cuidados de Saúde Primários, concluindo que há um aumento significativo dos índices de abstinência com a terapêutica combinada. Os resultados obtidos neste estudo apoiam claramente o uso de terapêutica combinada específica para o sucesso no processo de cessação (Smith *et al.*, 2009).

Há evidências de que o uso de duas formulações de TSN combinadas podem aumentar os índices de abstinência e reduzir os sintomas de privação. A hipótese mais provável para este facto é a utilização de uma formulação para manter os níveis plasmáticos basais de nicotina constantes e a outra apenas quando há necessidade de controlo do “craving”. Assim, particularmente para fumadores altamente dependentes, pensa-se que o esquema que mais optimiza a concentração plasmática de nicotina é a utilização do sistema transdérmico de nicotina, com libertação contínua, e a utilização de outra formulação que seria administrada pelo próprio fumador quando surgisse o “craving” (Swenney *et al.*, 2001).

Um estudo realizado combinando o sistema transdérmico com comprimido sublingual, verificou índices de abstinência elevados aos 6 meses comparados com placebo. Por outro lado, este estudo provou que esta combinação é eficaz na manutenção da abstinência após 6 meses e também que esta poderá ser a combinação mais eficaz para reduzir a probabilidade de recaída e, caso esta venha a acontecer, aumentar o número de dias desde a cessação até à recaída (Piper *et al.*, 2009).

Sabe-se que a Bupropiona pode ser combinada com formulações de TSN conseguindo-se obter uma taxa de abstinência superior à da monoterapia. Esta combinação deve ser considerada em fumadores com altos níveis de dependência, história de problemas psiquiátricos ou que recaíram após monoterapia (Frishman *et al.*, 2006). Um estudo revelou que a Bupropiona combinada com sistema transdérmico de nicotina, aumenta significativamente a abstinência durante um ano, comparado com o sistema transdérmico isolado (23% vs 10%) (McRobbie *et al.*, 2005). Há evidências de que esta combinação é

segura, contudo, é aconselhável a monitorização regular da tensão arterial, uma vez que há risco de desenvolvimento de hipertensão iatrogénica (Aubin, 2002).

Outras combinações menos estudadas incluem a combinação de Vareniclina com Bupropiona. Um ensaio clínico de fase II demonstrou uma abstinência prolongada no fim do tratamento (3 meses) e aos 6 meses de follow-up, significativamente superior (63% e 53%, respectivamente), comparada com a Vareniclina em monoterapia (50% e 30%, respectivamente). Verificou-se uma redução do ganho de peso pós-cessação com a terapêutica combinada, comparada com a Vareniclina. Contudo, quando comparada com a Bupropiona, a terapêutica combinada não apresenta diferenças significativas no ganho de peso pós-cessação. Não se verifica com este estudo um fenómeno aditivo quanto a possíveis efeitos secundários. (Ebbert *et al.*, 2009).

Baseado na literatura revista, a terapêutica farmacológica combinada parece ser uma opção viável no tratamento da dependência tabágica, podendo ser utilizada de forma eficaz e também segura. Contudo, actualmente apenas a combinação de Bupropiona com o sistema transdérmico de nicotina foi aprovada pela FDA para a cessação tabágica (Fiore *et al.*, 2008).

## 4. PERSPECTIVAS FUTURAS

---

Apesar de todos os avanços verificados nos últimos anos no que se refere a estratégias e programas de cessação tabágica, há ainda um elevado número de fumadores que não conseguem deixar de fumar. As principais razões apontadas para esse facto incluem ansiedade, falta de motivação, meio ambiente desencorajador e ganho de peso (Aguiar *et al.*, 2009). Para além disso, as limitações conhecidas dos fármacos actualmente em uso, justificam a investigação na área da terapêutica farmacológica em cessação tabágica.

Os novos avanços em farmacoterapia incluem, desde aperfeiçoamento de formulações de TSN já existentes e novas formulações, até novas entidades químicas em desenvolvimento ou em fase de ensaios clínicos (Buchhalter *et al.*, 2008). Para além disso, têm-se verificado avanços na área da imunoterapia e genética molecular, no sentido de desenvolver novos fármacos ou novas estratégias para potenciar a acção dos fármacos já existentes.

Em relação à TSN, os avanços têm surgido a dois níveis: aperfeiçoamento de formulações já existentes, como é o caso do aumento da dose do sistema transdérmico (em fase pré-clínica), e o desenvolvimento de novas formulações de distribuição de nicotina: seja por via oral ou por libertação pulmonar (Shiffman *et al.*, 2005).

Os sistemas de libertação de nicotina por via oral, actualmente em estudo, são a palha e as gotas de nicotina. Estas formulações permitem a ingestão de uma bebida contendo nicotina, que vai depois ser absorvida a nível intestinal, ao contrário da maioria das formulações que são absorvidas na mucosa oral. A palha de nicotina é usada uma única vez e contém no seu interior esferas de nicotina, que se libertam com a passagem da bebida através palha, e são por isso ingeridas e absorvidas posteriormente a nível intestinal. Esta formulação demora algumas horas a atingir a concentração plasmática óptima, pelo que não é indicada para o alívio imediato de sintomas de privação ou “craving”, contudo, ainda não há estudos publicados sobre a sua eficácia ou segurança (Buchhalter *et al.*, 2008). As gotas de nicotina

parecem facilitar a cessação tabágica uma vez que podem ser colocadas numa qualquer bebida e serem depois absorvidas a nível intestinal. As principais preocupações com estas novas formulações de distribuição oral são as possíveis interações com os diferentes tipos de bebidas, que devem ainda ser estudados (Westman *et al.*, 2001).

Os sistemas de libertação pulmonar são inaladores pulmonares, através dos quais a absorção de nicotina se dá a nível pulmonar. Esta formulação simulará assim a absorção de nicotina do fumo do cigarro, sendo aquela que mais se assemelhará a este. Por essa razão, pensa-se que esta poderá ser útil na redução dos sintomas de privação, numa rápida resposta ao “craving”, bem como numa desabituação mais rápida do acto de fumar. Uma das principais preocupações com esta formulação é o seu potencial de abuso por se assemelhar ao cigarro (Buchhalter *et al.*, 2008).

Actualmente, vários estudos têm surgido quanto a novas farmacoterapias para a cessação tabágica. De entre muitas, destacam-se aqui as que mais relevo têm tido quanto a uma possível futura introdução no mercado: Rimonabant e Vacina anti-nicotina.

O Rimonabant (Acomplia<sup>®</sup>) é o primeiro agente a ganhar relevo numa nova classe de fármacos que foi pensada recentemente para o processo de cessação tabágica: os antagonistas selectivos dos receptores canabinoides tipo 1 (CB-1). Foi aprovado na Europa em 2006 para o tratamento da obesidade e estudos têm indicado que pode ter um efeito potencial no tratamento da dependência tabágica (Garwood e Potts, 2007). Estudos sugerem que o sistema endocanabinoide tem um papel importante no controlo do apetite e na dependência de drogas, ou seja, o bloqueio deste sistema com Rimonabant leva a uma redução do reforço positivo provocado pela diminuição da libertação de dopamina no núcleo accumbens tendo efeito comprovado na redução de peso em não fumadores e impede o ganho de peso em fumadores após um processo de cessação (Tyagi *et al.*, 2005). Um estudo de fase III denominado “*Studies with Rimonabant and Tobacco Smokers*” (STRATUS-US), revelou índices de

abstinência de 27,6% no fim do tratamento (10 semanas) comparado com 16,1% conseguidos com placebo. Para além disso, demonstrou que os fumadores que conseguiram abstinência completa, não aumentaram de peso e chegaram mesmo a perder uma média de 0,3kg comparado com o ganho de 1,1kg obtido no grupo placebo, podendo ser este fármaco muito útil para fumadores que consideram o ganho de peso o principal obstáculo à cessação tabágica (Dale *et al.*, 2004). Os efeitos adversos relatados são ligeiros e transitórios (náuseas e infecção do tracto respiratório superior), e estão relacionados com a dose (Garwood e Potts, 2007). Futuramente, para que este fármaco se torne uma boa alternativa a outros actualmente usados, serão necessários mais estudos para avaliar a sua eficácia e segurança em grupos especiais, assim como será necessário estudar possíveis combinações deste fármaco com outros de primeira linha.

Cada vez mais as técnicas desenvolvidas na área da cessação tabágica estão voltadas para a imunoterapia. Pensou-se assim, que o desenvolvimento de uma Vacina anti-nicotina fosse útil, na medida em que seria induzida uma produção de anticorpos que se ligariam à nicotina e impediriam a sua passagem para o SNC. Esta acção dos anticorpos, diminuiria o reforço positivo e ajudaria a abandonar o hábito de fumar (Buchhalter *et al.*, 2008). A nicotina é uma molécula muito pequena e, por isso, requer uma ligação a proteínas transportadoras para ser reconhecida pelo sistema imunitário. Assim, as vacinas anti-nicotina em desenvolvimento são vacinas conjugadas e, das três que hoje em dia estão a ser estudadas, a única diferença assenta nessa mesma proteína (Pentel e Malin, 2002). Os efeitos adversos relatados são ligeiros e estão relacionados com lesão no local da injeção e síndrome gripal, mas estão ainda mal documentados (Garwood e Potts, 2007). Para além de a vacina poder vir a ser útil no processo de cessação tabágica, pode também ser eficaz na prevenção de recaídas e em adolescentes para prevenir a iniciação ao uso do tabaco (Buchhalter *et al.*, 2008). São

ainda necessários mais estudos de fase III com amostras significativas para que se possa aprovar a vacina para o tratamento da dependência tabágica.

Oliver e colegas desenvolveram em 2007 o protocolo de imunização com uma vacina anti-cotina, como potenciadora da eficácia da terapêutica de cessação tabágica com TSN. A principal razão do desenvolvimento desta vacina é o conhecimento de que o metabolito principal da nicotina (cotina) apresenta semi-vida maior, atinge concentrações plasmáticas muito superiores e compete com a nicotina no SNC, reduzindo o seu efeito. Assim sendo, pensou-se que uma Vacina anti-cotina, iria promover o desenvolvimento de anticorpos contra este metabolito e impedir esta competição com a nicotina. Isto levaria a uma maior eficácia da nicotina e seria necessária uma dose menor para se atingir os mesmos resultados. Ou seja, esta vacina poderá vir a potenciar a terapêutica com TSN. Foi com base nesta hipótese que se estabeleceu o protocolo de imunização para esta vacina, restando agora aplicá-lo para avaliar os efeitos da vacina nos parâmetros comportamentais relacionados com a dependência de nicotina para que esta nova farmacoterapia seja aprovada (Oliver *et al.*, 2007).

Com o desenvolvimento da biologia molecular e de técnicas genómicas, a luta antitabágica começou a focar a sua atenção na base genética da dependência à nicotina. Evidências em estudos com modelos animais e humanos, sugerem que determinados polimorfismos genéticos podem ter influência em vários comportamentos relacionados com o tabagismo (Kortmann *et al.*, 2010). Um estudo alargado em gémeos monozigóticos, encontrou uma relação positiva entre a hereditariedade e comportamentos como a iniciação (76%), manutenção (80%) e dependência de nicotina (60%) (Batra *et al.*, 2003).

Vários estudos têm também sido realizados no sentido de identificar uma possível associação entre determinados polimorfismos genéticos e a resposta à terapêutica com TSN e o sucesso na abstinência a longo prazo (Mufanò *et al.*, 2006)(Johnstone *et al.*, 2007). O

objectivo imediato destes estudos é esclarecer a influência dos genes nos comportamentos tabágicos. Contudo, a longo prazo, pretende-se que esses resultados permitam desenvolver estratégias de prevenção e terapêuticas mais adequadas a cada indivíduo.

## 5. CONCLUSÃO

---

O tabagismo é considerado pela OMS como um grave problema de saúde pública que tem vindo a merecer especial atenção por parte de políticos, economistas e profissionais de saúde em todo o mundo. Têm-se desenvolvido cada vez mais políticas e programas de luta anti-tabágica que visam combater esta epidemia à escala mundial. Em Portugal, o Ministério da Saúde aprovou em 2007 o “Programa-tipo de actuação para a Cessação Tabágica”. Os Cuidados de Saúde Primários têm um papel extremamente importante no cumprimento deste programa, uma vez que permite que este chegue a uma grande parte da população nacional, proporcionando a qualquer doente que recorra ao Centro de Saúde a possibilidade de ingressar num programa de cessação tabágica. Para tal, muito contribui o Médico de Família já que a ele cabe realizar a intervenção breve na sua prática clínica diária, mas também identificar e referenciar casos específicos para a consulta especializada, onde se proporciona ao doente aconselhamento prático e social, bem como terapêutica farmacológica.

Contudo, o processo de desabituação é bastante complexo e pautado por uma grande taxa de recaídas, pelo que são necessários mais esforços no sentido de otimizar terapêuticas e formas de actuação médica. Os principais avanços verificam-se ao nível da farmacoterapia, com tentativa de melhorar a eficácia de fármacos já existentes ou de criar novos fármacos mais eficazes e com menor taxa de recidivas a longo prazo. Para tal, muito têm contribuído projectos de investigação na área da imunoterapia e genética molecular.

Desde a intervenção breve à intensiva, o objectivo é comum: a redução da prevalência do consumo de tabaco em Portugal, conseguindo com isso, grandes reduções na morbidade e mortalidade associadas. Apesar de muitos esforços nesse sentido, há ainda um longo caminho a percorrer no sentido de travar esta epidemia.

## 6. ANEXOS

---

### ANEXO I – Teste de Fagerström Adaptado

Perguntas		Pontuação
Após acordar, quando é que fuma o primeiro cigarro?	Nos primeiros 5 minutos	3
	Após 6-30 minutos	2
	Após 3-60 minutos	1
	Após >60 minutos	0
É difícil para si não fumar em espaços onde é proibido fumar (cinema, etc.)?	Sim	1
	Não	0
Qual o cigarro que teria mais dificuldade em abandonar?	O 1º da manhã	1
	Outros	0
Quantos cigarros fuma por dia?	<=10	0
	11-20	1
	21-30	2
	>31	3
Fuma mais frequentemente nas primeiras horas após acordar que no resto do dia?	Sim	1
	Não	0
Fuma mesmo quando está doente e acamado?	Sim	1
	Não	0

A pontuação máxima é de 10. Os fumadores que obtenham uma pontuação de 6 ou mais, podem considerar-se muito dependentes. Os que obtenham uma pontuação inferior a 6, pouco dependentes.

Adaptado de Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO (1991) The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *British Journal of Addiction*, 86(9):1119–1127.

**ANEXO II – Teste de Richmond**

<b>Perguntas</b>		<b>Pontuação</b>
Gostava de deixar de fumar se o pudesse fazer com facilidade?	Sim	1
	Não	0
Quantifique o seu interesse em deixar de fumar.	Nenhum	0
	Ligeiro	1
	Moderado	2
	Intenso	3
Vai tentar deixar de fumar nas duas próximas semanas?	Não de certeza	0
	Talvez não	1
	Talvez sim	2
	Sim de certeza	3
Qual a sua possibilidade de ser ex-fumador nos próximos 6 meses?	Não de certeza	0
	Talvez não	1
	Talvez sim	2
	Sim de certeza	3

Motivação para parar de fumar: 0-6 baixa; 7-9 moderada; 10 elevada.

Adaptado de Richmond RI, Kehoe LA, Webster IW (1993) Multivariate models for predicting abstinence following intervention to stop smoking by general practitioners. *Addiction*, 88: 1127-1135.

## **AGRADECIMENTOS**

---

Gostava de manifestar a minha gratidão para com o Dr. Humberto Vitorino, pela oportunidade que me proporcionou de desenvolver um trabalho na minha área de interesse, bem como pela confiança que depositou em mim, demonstrada desde o primeiro momento. Estou-lhe verdadeiramente agradecida pela sua disponibilidade e excelência na orientação científica deste trabalho.

Agradeço também à minha irmã, Rita Fonseca, pelo constante apoio e pela crítica pertinente e construtiva do manuscrito.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---

- Aguiar M, Todo-Bom F, Felizardo M, Macedo R, Caeiro F, Sotto-Mayor R, Bugalho de Almeida A (2009) Casuística de Quatro anos de uma Consulta de Apoio ao Fumador. *Rev Port Pneumol* XV (2):179-197.
- Apelberg BJ, Onicescu G, Avila-Tang E, Samet JM (2010) Estimating Risks and Benefits of Nicotine Replacement Therapy for Smoking Cessation in the United States. *Am J Public Health* 100:431-348.
- Aubin HJ (2002) Tolerability and Safety of Sustained-Release Bupropion in the Management of Smoking Cessation. *Drugs* 62(2): 45-52.
- Aubin HJ, Bobak A, Britton JR, Oncken C, Billing CB, Gong J, Williams KE, Reeves KR (2008) Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: results from a randomized open-label trial. *Thorax* Aug 63(8): 717-24.
- Balfour D, Benowitz N, Fagerstrom K, Kunze M, Keil U (2000) Diagnosis and treatment of nicotine dependence with emphasis on nicotine replacement therapy. A status report. *Eur Heart J* 21(6):438-445.
- Batra V, Paktar AA, Berrettini WH, Weinstein SP, Leone FT (2003) The genetic determinants of smoking. *Chest*; 123: 1730-1739.
- Buchhalter AR, Fant RV, Henningfield JE (2008) Novel Pharmacological Approches for Treating Tobacco Dependence and Withdrawal. Current Status. *Drugs* 68(8): 1067-1088.
- Cahill K, Stead LF, Lancaster T (2007) Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1, CD006103 DOI: 10.1002/14651858.
- Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG (2005) Varenicline: an  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem* 48:3474-7.
- Corelli RL, Hudmon KS (2002) Medications for Smoking Cessation. *West J Med* 176:131-135.
- da Costa CL, Younes RN, Lourenco MT (2002) Stopping smoking: a prospective, randomized, double-blind study comparing nortryptiline to placebo. *Chest*, 122:403-408.
- Dale L, Anthenelli RM, Depres JP (2004) Effects of Rimonabant in the Reduction of Major Cardiovascular Risk Factors. Results from the STRATUS-US Trial (smoking cessation in smokers motivated to quit) and the RIO-LIPIDS Trial (weight reducing and metabolic effects in overweight/ obese patients with dyslipidemia). American College of Cardiology Annual Scientific Session.
- Ebbert JO, Croghan IT, Sood A, Shroeder DR, Hays JT, Hurt RD (2009) Varenicline and Bupropion sustained-release combination therapy for smoking cessation. *Nicotine and Tobacco Research* 11(3): 234-239.

- Etter JF, Stapleton JA (2006) Nicotine Replacement Therapy for long-term smoking cessation: a meta-analysis. *Tobacco Control* 15:280-285.
- Foulds J, Burke M, Steinberg M, Williams JM, Ziedonis DM (2004) Advances in pharmacotherapy for tobacco dependence. *Expert Opin Emerg Drugs* 9:39-53.
- Fiore MC, Jaén CR, Baker TB (2008) Treating Tobacco use and Dependence: 2008 update. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services. Public Health Service.
- Frishman WH, Mitta W, Kupersmith A, Ky T (2006) Nicotine and non-nicotine Smoking Cessation Pharmacotherapies. *Cardiology in Review* 14: 57-73.
- Garwood CL, Potts LA (2007) Emerging pharmacotherapies for smoking cessation. *Am J Health-Syst Pharm* 64:1693-8.
- Grandes G, Cortada JM, Arrazola A (2000) An evidence-based programme for smoking cessation: effectiveness in routine general practice. *British Journal of General Practice* 50, 803-807.
- Hays JT, Hurt R, Rigotti NA, Niaura R, Gonzales D, Durcan MJ, Sachs DP, Wolter TD, Buist AS, Johnston JA, White JD (2001) Sustained-release bupropion for pharmacological relapse prevention after smoking cessation: a randomized, controlled trial. *Am Intern Med* 135(6):423-33.
- Hays JT, Ebbert J (2003) Bupropion sustained release for treatment of tobacco dependence. *Mayo Clin Proc*, 78:1020-1024.
- Hatsukami DK, Rennard S, Patel MK, Kotlyar M, Malcolm R, Nides MA, Dozier G, Bars MP, Jamerson BD (2004) Effects of sustained-release bupropion among persons interested in reducing but not quitting smoking. *Am J Med* 116(3):151-7.
- Hughes JR, Stead LF, Lancaster T (2007) Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* CD000031.
- Hughes JR. (2003) Motivating and Helping Smokers to Stop Smoking. *J Gen. Intern Med* 18:1053–1057.
- Jiménez-Ruiz C, Berlin I, Hering T (2009) Varenicline. A Novel Pharmacotherapy for Smoking Cessation. *Drugs* 69(10): 1319-1938.
- Johnston JA, Fiedler-Kelly J, Glover ED, Sachs DP, Grasela TH, DeVeugh-Geiss J (2001) Relationship between drug exposure and the efficacy and safety of bupropion sustained release for smoking cessation. *Nicotine Tob Res.* 3:131-140.
- Johnstone EC, Elliot KM, David SP, Murphy MFG, Walton RT, Mufanò MR (2007) Association of COMT Val<sup>108/158</sup>Met with Smoking Cessation in a Nicotine Replacement Therapy Randomized Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers* 16(6): 1065-1069.

- Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, Billing CB, Gong J, Reeves KR (2006) Efficacy of varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 296:56–63.
- Killen JD, Fortmann SP, Schatzberg AF, Arredondo C, Murphy G, Hayward C, Celio M, Cromp D, Fong D, Pandurangi M (2008) Extended cognitive behavior therapy for cigarette smoking cessation. *Addiction* 103:1381-1390.
- Kortmann GL, Dobler CJ, Bizarro L, Bau CHD (2010) Pharmacogenetics of Smoking Cessation Therapy. *Am j Med Genet* 153B:17-28.
- Kralikova E, Kozac JT, Rasmussen T, Gustavsson G, Houzec JL (2009) Smoking cessation or reduction with nicotine replacement therapy: a placebo-controlled double blind trial with nicotine gum and inhaler. *BMC Public Health* 9:433.
- Lancaster T, Stead L., Silagy C, Sowden A (2000) Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *BMJ* 321: 335-8.
- Lee JH, Jones PG, Bybee K, O'Keefe JH (2008) A longer course of varenicline therapy improves smoking cessation rates. *Prev Cardiol* 11:210-214.
- McNeil JJ, Piccenna L, Ioannides-Demos LL (2010) Smoking Cessation – Recent Advances. *Cardiovasc Drugs Ther DOI* 10.1007/s10557-010-6246-8.
- McRobbie H, Lee M, Juniper Z (2005) Non-nicotine pharmacotherapies for smoking cessation. *Respiratory Medicine* 99 1203-1212.
- Mohanasundaram UM, Chitkara R, Krishna G (2008) Smoking Cessation Therapy with Varenicline. *International Journal of COPD* 3(2) 239-251.
- Mufanò MR, Johnstone EC, Wileyto EP, Shields PG, Elliot KM, Lerman C (2006) Lack of association of 5-HTTLRP Genotype with smoking cessation in a Nicotine Replacement Therapy randomized trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers* 12(2): 398-400.
- Niaura R (2008). Nonpharmacologic Therapy for Smoking Cessation: Characteristics and Efficacy of Current Approches. *Am J Med*, 121(4a), S11-S19.
- Nunes E (2009) Consumo de Tabaco. Estratégias de Prevenção e Controlo. Direcção-Geral da Saúde
- Nunes E, Candeias A, Mendes B, Pardal C, Fonseca J, Oliveira L, Rebelo L, Açafrão MM, Rosas M, Santos M, Vinagre S (2007) Cessação Tabágica – Programa-tipo de actuação, Direcção Geral de Saúde.
- Obach RS, Reed-Hagen AE, Krueger SS (2006) Metabolism and disposition of varenicline, a selective  $\alpha 4\beta 2$  acetylcholinereceptor partial agonist, in vivo and in vitro. *Drug Metab Disp* 34:121–30.

- Okuemi KS, Ahluwalia JS, Harris KJ (2000) Pharmacotherapy of Smoking Cessation. *Arch Fam Med* 9:270-281.
- Oliver JL, Pashmi G, Barnett P, Mettens P, Biebens R, Monteyne P, Palmantier R, Gallagher T, Ramaya S, Wonnacott S (2007) Development of an anti-cotinine vaccine to potentiate nicotine-based smoking cessation strategies. *Vaccine* 25: 7354-7362.
- Pentel P, Malin D (2002) A vaccine for nicotine dependence: targeting the drug rather than the brain. *Respiration* 69:193-7.
- Piper ME, Smith SS, Schlam TR, Fiore MC, Jorenby DE, Fraser D, Baker TB (2009) A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial of 5 Smoking Cessation Pharmacotherapies. *Arch Gen Psychiatry* 66(11):1253-1262.
- Prochaska JO, DiClemente CC (1983) Stages and process of self change of smoking: toward and integrative model of change. *J Consult Clin Psychol* 1983; (51: 390-5).
- Prontuário Terapêutico, Março de 2010. Ministério da Saúde. Infarmed.
- Ravva P, Gastonguay MR, French JL, Tensfeldt TG, Faessel HM (2010) Quantitative Assessment of Exposure-Response Relationships for the Efficacy and Tollerability of Varenicline for Smoking Cessation. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 87(3): 336-344.
- Rebello L (2004) O médico de família e a dependência tabágica. Uma oportunidade de ouro para intervir na qualidade de vida do paciente. *Rev Port Clin Geral* 20:75-84.
- Rebello L (2004b) Consulta de Cessação Tabágica – uma proposta para a Medicina Geral e Familiar. *Rev Port Clin Geral* 20: 87-98.
- Rustin TA (2000) Assessing Nicotine Dependence. *Am Fam Physician*, 62:579-84,591-2.
- Santos M (2006) Intervenção motivacional numa consulta de tabagismo com base no modelo de mudança comportamental – uma proposta. *Rev Port Clin Geral* 22:255-262.
- Shah SD, Wilken LA, Winkler SR, Lin SJ (2008) Systematic review and meta-analysis of combination therapy for smoking cessation. *J Am Pharm Assoc* 48:659-665.
- Shiffman S, Johnston JA, Khayrallah M, Elash CA, Gwaltney CJ, Paty JA (2000) The effect of bupropion on nicotine craving and withdrawal. *Psychopharmacology (Berl)* 148:33-40.
- Shiffman S, Fant RV, Buchhalter AR (2005). Nicotine Delivery Systems. *Expert Opin Drug Deliv* 2:563-77.
- Slemmer JE, Martin BR, Damaj MI (2000) Bupropion is a nicotinic antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 295:321-327.
- Smith SS, Jorenby DE, Fiore MC, Anderson JE, Mielke MM, Beach KE, Piasecki TM, Baker TB (2001) Strike while the iron is hot: can stepped care treatments resurrect relapsing smokers? *J Consult Clin Psychol* 69:429-439.

- Smith SS, McCarthy DE, Japuntich SJ, Christiansen B, Piper ME, Jorenby DE, Fraser DL, Fiore MC, Baker TB, Jackson TC (2009) Comparative effectiveness of 5 smoking cessation pharmacotherapies in primary care clinics. *Arch Intern Med* 169:2148-55.
- Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T (2008) Nicotine Replacement Therapy for smoking cessation (review). *The Cochrane Library*, Issue 3.
- Soares I, Carneiro AV (2002) Cessação Tabágica: Recomendações Baseadas na Evidência Científica. *Rev Port Cardiol* 21(2): 203-215.
- Sweeney CT, Fant RV, Fagerstrom KO, McGovern JF, Henningfield JE (2001) Combination nicotine replacement therapy for smoking cessation: rationale, efficacy and tolerability. *CNS Drugs*; 15:453-67.
- Thorndike AN, Biener L, Rigotti NA (2002) Effect on Smoking Cessation of Switching Nicotine Replacement Therapy to Over-the-Counter Status. *Am J Public Health* 92:437-442.
- Tyagi P, Jain VK, Nadler E (2005) Therapeutic Use of the Cannabinoid Receptor Antagonist Rimonabant in Weight Loss and Smoking Cessation. *Supportive Cancer Therapy* 3(1): 11-13.
- Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR (2006) Effect of Maintenance Therapy With Varenicline on Smoking Cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 296(1): 64-71.
- Thorsteinsson HS, Gillin JC, Patten CA, Golshan S, Sutton LD, Drummond S, Clark CP, Kelsoe J, Rapaport M (2001) The Effects of Transdermal Nicotine Therapy for Smoking Cessation on Depressive Symptoms in Patients with Major Depression. *Neuropsychopharmacology* 24:350–358.
- West R (2004) ABC of smoking cessation – Assessment of dependence and motivation to stop smoking. *BMJ* 328: 338-339.
- Westman EC, Tomlin KF, Perkins CE, Rose JE (2001) Oral nicotine solution for smoking cessation: a pilot tolerability study. *Nicotine Tob Res* 3(4): 391-6.
- WHO Report on the Global Tobacco Epidemic (2008) The MPOWER package. Geneva.
- Zwar N, Richmond R, Borland R, Peters M, Stillman S, Litt J, Bell J, Caldwell B (2007) Smoking cessation pharmacotherapy: an update for health professionals. Melbourne: The Royal Australian College of General Practitioners.

## **Imagens**

Figura 1 - Soares I, Carneiro AV (2002). Cessação Tabágica: Recomendações Baseadas na Evidência Científica. Rev Port Cardiol 21(2): 203-215.

Figura 2 – Foulds J (2006) The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotine dependence: varenicline. Int J Clin Pract 60:571–6.

## **Anexos**

Anexo I: Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO (1991) The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. British Journal of Addiction, 86(9):1119–1127.

Anexo II: Richmond RI, Kehoe LA, Webster IW (1993) Multivariate models for predicting abstinence following intervention to stop smoking by general practitioners. Addiction, 88: 1127-1135.