

## TRATAMENTO DO TABAGISMO NO BRASIL, COM BUPROPIONA OU VARENICLINA: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.

Déborah Rose Galvão Dantas<sup>1\*</sup>, Aislan Henrique Bezerra Pinheiro<sup>2</sup>, Ana Luiza Marinho Rosson<sup>2</sup>, Leila Oriá Prado<sup>2</sup>, Suyanne Nogueira Barreira<sup>2</sup>.

1. Unidade Acadêmica de Medicina (UAMED). Centro de Ciências Biológicas e da Saúde (CCBS). Universidade Federal de Campina Grande (UFCG). \*Correspondência: Rua Treze de Maio, 366 – CLIPSI - Centro – CEP: 58101-070 - Campina Grande, PB. Brasil. E-mail: deborahdantas4@hotmail.com.  
2. Acadêmicos de Medicina. UAMED-CCBS-UFCG.

### RESUMO

**Introdução:** O tabagismo é a principal causa de morte prevenível e um dos maiores problemas de saúde pública atualmente no mundo. O tratamento medicamentoso atualmente utilizado para o tabagismo no Brasil inclui Terapia de Reposição da Nicotina (TRN) e medicamentos não nicotínicos, entre eles a bupropiona e a vareniclina. **Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática sobre o tratamento do tabagismo com bupropiona ou vareniclina em terapia isolada ou combinada no Brasil nos últimos 10 anos. **Método:** Pesquisou-se artigos em língua portuguesa, inglesa ou espanhola do tipo Ensaio Clínico, nos bancos de dados das bibliotecas virtuais SciELO, MEDLINE, PubMed e LILACS, utilizando-se os descritores: “Tabagismo”, “Tratamento”, “Brasil”, “Bupropiona” ou “Vareniclina” em português e seus correspondentes em inglês. **Resultados:** Foram encontrados 135 trabalhos e selecionados seis artigos que atendiam aos critérios de inclusão, evitando-se repetições. **Conclusão:** São poucos os estudos sobre esse tema no Brasil, e sua metodologia é diversa, dificultando a comparação entre eles. A bupropiona foi o medicamento mais utilizado. Comparando-se bupropiona isolada *versus* bupropiona combinada com TRN, a bupropiona isolada mostrou-se, em geral, mais eficaz do que a combinação. A vareniclina foi estudada em apenas um trabalho, mostrando-se mais eficaz do que a bupropiona (isolada ou combinada com TRN), tanto isoladamente, quanto em combinação com outros medicamentos. Quando estratificado por gênero, o percentual de abstinência foi maior no feminino. São necessários mais estudos que abordem o tema por meio de uma metodologia uniforme, para que seja possível identificar e adotar as terapias mais acessíveis e eficientes para tratar o tabagismo no Brasil.

**Descritores:** Tabagismo; Tratamento; Bupropiona; Vareniclina; Brasil.

## SMOKING TREATMENT WITH BUPROPION OR VARENICLINE IN BRAZIL: A SYSTEMATIC REVIEW.

### ABSTRACT

**Background:** Smoking is the leading preventable cause of death and one of the biggest public health problems in the world nowadays. Drug treatment currently used for smoking in Brazil includes Nicotine Replacement Therapy (NRT) and not nicotinic medications, including bupropion and varenicline. **Objective:** To perform a systematic review on smoking cessation with bupropion or varenicline as an isolated or combined therapy in Brazil in the last 10 years. **Methods:** We used Clinical Trial studies in Brazil, in Portuguese, English or Spanish language, obtained in the database of virtual libraries SciELO, MEDLINE, PubMed and LILACS. **Descriptors were:** "Smoking",

"Treatment", "Brazil", "Bupropion" or "Varenicline" in Portuguese and their counterparts in English. Results: We found 135 papers, and selected six articles that met the inclusion criteria; we avoided repetitions. Conclusion: There are few studies on this topic in Brazil, and among them, the methodology is different, what makes it difficult to compare. Bupropion was the most used drug. Comparing bupropion with bupropion combined with Nicotine Replacement Therapy (NRT), bupropion as the only therapy was in general, more effective. Varenicline was used in only one study and showed to be more effective than bupropion (alone or in combination with NRT), both as the only medicine or combined with other drugs. When stratified by gender, the percentage of abstinence was higher in females. Further studies are needed to address the issue through a uniform methodology, so that we can identify and adopt more accessible and efficient therapies to treat smoking in Brazil.

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

## INTRODUÇÃO

O tabagismo é considerado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a principal causa de morte prevenível e um dos maiores problemas de saúde pública atualmente, sendo responsável por quase seis milhões de óbitos anuais no mundo e por perdas econômicas avaliadas em mais de meio bilhão de dólares (1). Em 2030 poderá alcançar oito milhões de mortes ao ano, sendo metade delas em indivíduos em idade produtiva (2).

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

Com relação aos que pararam de fumar há menos de 12 meses, 51,1% haviam feito tentativas para parar, sendo maior a parcela de mulheres (55,9%) do que de homens (47,9%). Entre os que tentaram parar, 73,1% realizaram tratamento com acompanhamento de profissional de saúde (3).

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



De acordo com alguns autores (6), a dependência da nicotina pode ser desmembrada em três componentes: dependência física, dependência psicológica e condicionamentos a fumar; que se inter-relacionam.

Quando o grau de dependência da nicotina atinge níveis expressivos, a cessação do tabagismo, via de regra, torna-se pouco provável (7). Dentre as possibilidades para auxiliar no processo de cessação tabágica encontram-se a Terapia Cognitivo-Comportamental (TCC), a farmacoterapia, o acompanhamento clínico, os grupos terapêuticos e o apoio da família (8).

O apoio medicamentoso representa um recurso valioso, durante um período determinado, ajudando a melhorar a qualidade de vida, ao amenizar os sintomas desagradáveis da síndrome de abstinência (7). É importante salientar que a cessação do tabagismo é um processo, mais que um evento específico; ele se inicia com a decisão de parar de fumar e só termina com a abstinência mantida por longo período (9).

As atuais terapias medicamentosas de combate ao tabagismo no mundo incluem Terapia de Reposição da Nicotina (TRN), bupropiona (BUP) e vareniclina (VAR). Outras drogas como a clonidina e nortriptilina são consideradas alternativas de segunda linha por não terem a mesma eficácia e segurança que as duas primeiras (10).

A TNS, por via respiratória, oral ou transdérmica, atua no combate aos sintomas da abstinência, auxiliando os fumantes a resistirem ao forte desejo (compulsão) para um novo consumo de cigarros. Uma revisão sistemática na Biblioteca Virtual Cochrane, com 150 estudos, mostrou que houve benefício no controle da abstinência por pelo menos seis meses, quando a terapia substitutiva com nicotina foi comparada ao uso de placebo ou não tratamento. Observou-se ordem decrescente de benefício com as seguintes formas farmacêuticas: aerossol nasal, nicotina inalada, comprimido ou pastilha sublingual, adesivos cutâneos e goma de mascar (11).

A bupropiona, considerada de primeira linha para o tratamento do tabagismo, atua ocupando os receptores dopaminérgicos que seriam ocupados pela nicotina, reduzindo os sintomas da Síndrome de Abstinência. Inicialmente utilizada como antidepressivo, foi posteriormente lançada como adjuvante no tratamento do tabagismo. É segura e eficaz, por não causar dependência química e por apresentar poucos efeitos colaterais, mas deve ser utilizada com cuidado nos cardiopatas (12). Foi introduzida pelo Ministério da Saúde como terapia de primeira linha no tratamento do tabagismo em 2004, pela Portaria n. 442 de 13 de agosto de 2004 (13).

Suas contraindicações são: hipertensão arterial não controlada, epilepsia ou convulsões de qualquer natureza, gravidez e lactação. Como efeitos adversos, citam-se xerostomia, tremores de extremidades, insônia ou sonolência, alteração do apetite e aumento da pressão arterial, principalmente quando já existe hipertensão arterial prévia (12). Observa-se maior eficácia quando em sinergismo com a terapia de substituição de nicotina, por ação em diferentes mecanismos (11).

O tratamento com vareniclina foi introduzido no Brasil em 2007, atuando como agonista parcial e seletivo do receptor nicotínico de acetilcolina, imitando os efeitos da nicotina. Ao mesmo tempo, ao ocupar parcialmente os receptores, o fármaco reduz a satisfação de fumar, estimulando assim a cessação (10).

É contraindicado a pacientes com hipersensibilidade (alergia) conhecida ao tartarato de vareniclina ou a qualquer componente da fórmula, não deve ser utilizado por pacientes menores de 18 anos de idade, grávidas ou lactantes. Seus principais efeitos adversos são disforia ou humor deprimido; insônia, irritabilidade, frustração ou raiva; ansiedade; dificuldade de concentração; agitação; diminuição da frequência cardíaca; aumento do apetite ou ganho de peso (10).

Alguns autores sugerem que a bupropiona seria menos eficaz do que a vareniclina, mas seriam necessárias mais pesquisas para confirmar esse achado (14). Em um estudo controlado randomizado, os autores compararam vareniclina a placebo e bupropiona de liberação sustentada, administrados a 1027 adultos fumantes, junto com sessão semanal de aconselhamento. Observaram como resultado abstinência em curto prazo em 43,9% dos participantes do grupo com vareniclina em comparação com 29,8% no grupo com bupropiona e 17,6% no grupo com placebo (15).

Entretanto, a bupropiona parece ser mais interessante em termos de farmacoeconomia. Um estudo brasileiro avaliou o custo médio para tratamento do tabagismo, utilizando como referência valores médios praticados no Rio de Janeiro, em dezembro de 2007, quando a bupropiona genérica, apresentou o custo mais baixo (R\$ 328,72), enquanto a vareniclina apresentou o custo mais elevado, R\$ 954,04 para 12 semanas de tratamento (16).

No Brasil, o cloridrato de bupropiona, em comprimidos, e nicotina, sob as formas de goma de mascar e adesivo transdérmico, foram incluídos na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) desde 2006 (17) até 2014 (18), como terapêuticas de primeira linha no tratamento de combate ao tabagismo.

Apesar da relevância deste tema, não existe número significativo de ensaios clínicos que avaliem a perspectiva brasileira sobre o tratamento do tabagismo. Não



foram encontrados nos bancos de dados pesquisados, até a presente data, artigos de Revisão Sistemática sobre este assunto.

Sendo assim, objetivou-se realizar uma revisão sistemática sobre o tratamento do tabagismo com bupropiona ou vareniclina em terapia isolada ou combinada com métodos farmacológicos ou não farmacológicos no Brasil nos últimos 10 anos.

## **METODOLOGIA**

Foi realizada uma revisão sistemática abordando o tratamento do tabagismo no Brasil com bupropiona ou vareniclina, de forma isolada ou combinada com métodos farmacológicos e não farmacológicos. Foram pesquisados estudos do tipo Ensaios Clínicos, em língua portuguesa, inglesa ou espanhola, publicados nos últimos 10 anos. Para tal, foram consultados os bancos de dados das bibliotecas virtuais SciELO, MEDLINE, PubMed e LILACS, sendo utilizados os seguintes descritores: “Tabagismo”, “Tratamento” e “Brasil”, “Bupropiona” ou “Vareniclina” e seus equivalentes em língua inglesa, nos últimos 10 anos. A pesquisa foi realizada até o dia 12 de abril de 2015, sendo identificados 135 estudos (87, 13, 25 e 10 respectivamente, por base de dados).

Após essa primeira seleção, os trabalhos foram avaliados por dois pesquisadores isoladamente, tendo em vista os critérios de inclusão, sendo confrontados posteriormente. Foram incluídos neste estudo apenas aqueles que foram escolhidos em comum por ambos os pesquisadores (19).

Os critérios de inclusão foram: estudos do tipo Ensaios Clínicos realizados entre 2005 e 2014 no Brasil, em espanhol, português ou inglês, disponíveis gratuitamente de forma completa (*full text*); que abordassem o tratamento do tabagismo com bupropiona ou vareniclina; que contivessem as seguintes variáveis: local, número de participantes, medicamento utilizado, método (isolado ou combinado com medidas farmacológicas ou não farmacológicas) e percentual de abstenção.

Foram eliminados estudos que continham dados repetidos ou que não satisfizessem os critérios de inclusão. Ao final, apenas seis artigos satisfizeram todos os critérios. Os dados coletados dos artigos selecionados foram agrupados em forma de tabelas e gráficos através do *Microsoft Office Excel 2010*.

## **RESULTADOS**

Dos seis trabalhos selecionados, apenas Issa e colaboradores (2013) (23) avaliaram o uso da vareniclina para tratamento do tabagismo, utilizando-a tanto de forma isolada, quando combinada com bupropiona e/ou com um inibidor seletivo da

recaptação de serotonina (ISRS). Nos demais estudos avaliados, os autores utilizaram apenas a bupropiona. Sales e colaboradores (21) e Prado e colaboradores (22) combinaram a bupropiona com TNS, dando preferência aos adesivos.

Com relação aos métodos não medicamentosos associados à bupropiona, apenas Issa e colaboradores (2007) (23) não os utilizaram. Nos demais estudos, foi utilizada TCC como adjuvante.

A tabela 1 demonstra o nome do primeiro autor, ano e local da publicação, a média de idade dos participantes, os medicamentos utilizados, o número de participantes de cada pesquisa com divisão por gênero e os métodos não medicamentosos associados.

**Tabela 1** – Primeiro autor de cada trabalho selecionado, ano de publicação, local da pesquisa, idade média dos participantes, medicamentos utilizados, número de participantes da pesquisa com divisão por gênero e tratamento não medicamento associado.

1º Autor	Ano	Local	Média de Idade	Medicamentos utilizados	Participantes (n°)	Gênero (n°)		Tratamento não medicamento associado
						Masc.	Fem.	
Chatkin	2006	Porto Alegre	47,00	BUP	253	94	159	TCC
Sales	2006	Fortaleza	48,47	BUP	33	-	-	TCC
				BUP + TRN	109			
Haggström	2006	Porto Alegre	45,5	BUP	53	22	31	TCC
Issa	2007	São Paulo	51,6	BUP	100	60	40	-
Prado	2011	São Paulo	49,6	BUP	35	-	-	TCC
				BUP + TRN	52			
				VAR	262			
Issa	2013	São Paulo	49,9	VAR + BUP	60	-	-	Visitas Médicas
				VAR + ISRS	79			
				VAR + BUP + ISRS	26			

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

Todos os estudos avaliados submeteram os pacientes à avaliação clínica no momento da admissão no programa de cessação do tabagismo, sendo identificada a motivação para parar de fumar. A avaliação do grau de dependência a nicotina foi analisada na maioria dos estudos pelo teste de Fagerström. Issa e colaboradores (2013) (23) desenvolveram uma escala eletrônica denominada Programa de Apoio ao Fumante (PAF), ainda em processo de validação. Cinco estudos (20, 21, 22, 24, 25) mensuraram a carga tabágica em quantidade de cigarros fumados por ano, à exceção de Issa e colaboradores (2013) (23), que mensuraram a quantidade de cigarros fumados por dia.



Quanto aos critérios de abstinência, Chatkin e colaboradores (2006) (24) utilizaram-se da associação da mensuração do monóxido de carbono expirado (COex) e tabagismo autorreferido; Sales e colaboradores (2006) (21) observaram apenas o tabagismo autorreferido; os demais autores (20, 22, 23, 25) utilizaram-se da mensuração do monóxido de carbono expirado (COex). Prado e colaboradores (2011) (22), no entanto, após um ano de avaliação, observaram apenas o tabagismo autorreferido através de ligação telefônica (Tabela 2).

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

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

Nota: COex = dosagem de monóxido de carbono expirado.

As doses dos medicamentos na maioria dos estudos, foram as preconizadas pelos fabricantes para o tratamento: 300 mg/dia de bupropiona e 2 mg/dia de vareniclina. No entanto, Sales e colaboradores (2006) (21) e Prado e colaboradores (2011) (22) não detalharam as posologias em suas pesquisas.

A duração do tratamento, bem como o tempo para se medir a abstinência, variou entre os trabalhos: Haggström e colaboradores (2006) (25), Prado e colaboradores (2011) (22) e Issa e colaboradores (2007) (20), avaliaram a abstenção em menor intervalo de tempo, entre 12 a 16 semanas. Os autores dos dois primeiros estudos também fizeram uma segunda avaliação após 6 meses. A maioria das pesquisas avaliou a abstinência após um ano, exceto Haggström e colaboradores (2006) (25).

Cinco estudos (20, 21, 22, 23, 24) adotaram um  $p$ -valor  $\leq 0,05$  para os percentuais de abstenção; Haggström e colaboradores (2006) (25) adotaram um  $p$ -valor  $>0,05$  para a avaliação da abstinência entre três e quatro meses (Tabela 3).

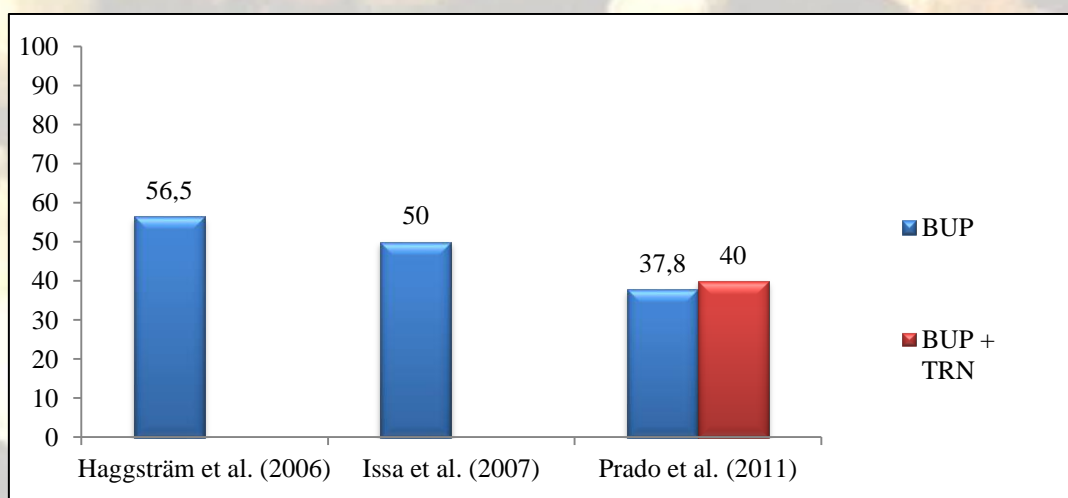
**Tabela 3** – Primeiro autor de cada trabalho selecionado, ano de publicação, tratamentos utilizados e *p*-valor dos percentuais de abstinência.

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

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

Os percentuais de abstinência ao final de 3 meses ou 4 meses do início do tratamento com bupropiona isolada ou associada à TRN estão descritos no gráfico 1 e após 6 meses, no gráfico 2. A avaliação da abstinência após um ano do início do tratamento com bupropiona e/ou vareniclina administrados de forma isolada ou associada a outros tratamentos medicamentosos ou não, está descrita no gráfico 3. Em dois estudos, foi estratificada a abstinência por gênero, melhor avaliada no gráfico 4.

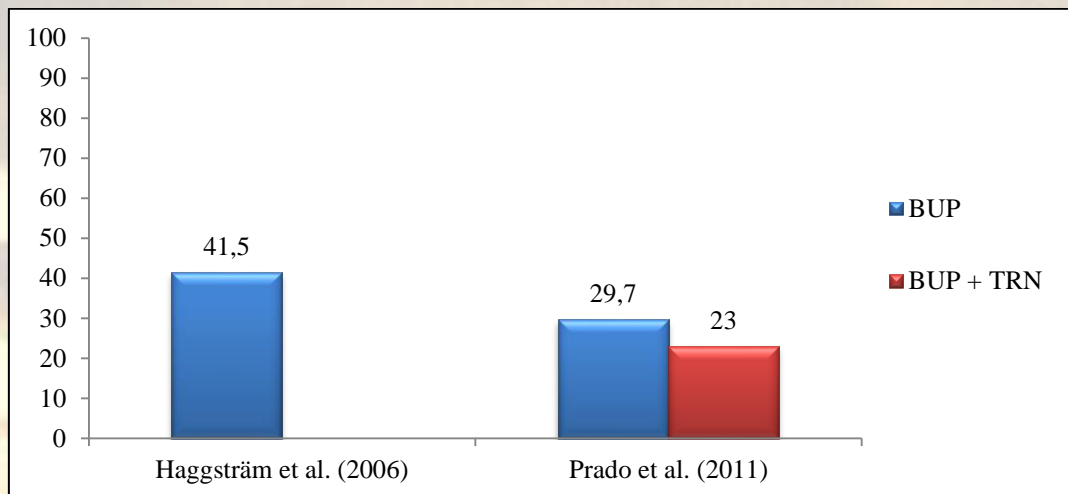
**Gráfico 1** - Avaliação da abstinência após 3 ou 4 meses do início do tratamento com medicamento com bupropiona isolada ou associada à TRN (%).



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

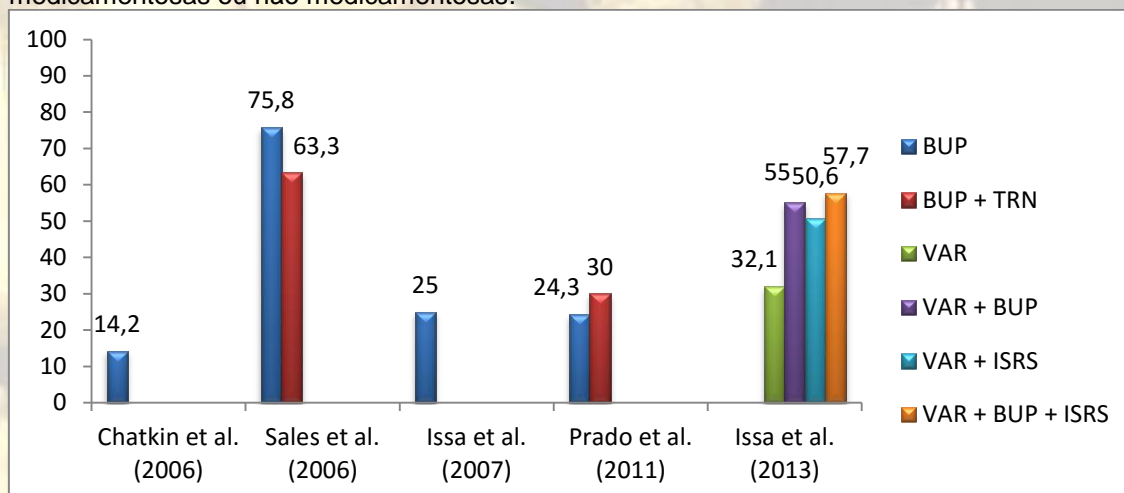


**Gráfico 2** - Avaliação da abstinência após 6 meses do início do tratamento com medicamento com Bupropiona isolada ou associada à TRN (%)



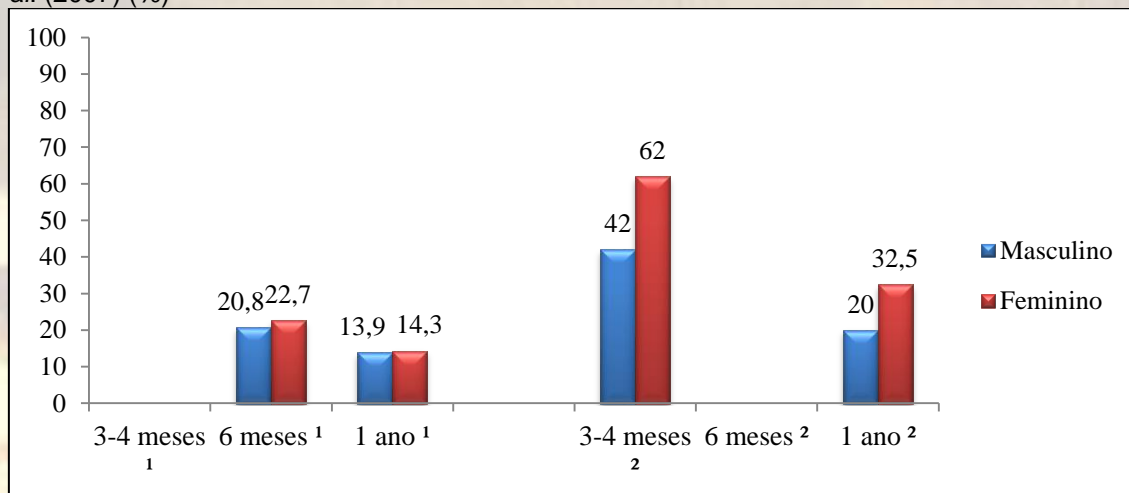
Nota: BUP = bupropiona; TRN= terapia de reposição nicotínica.

**Gráfico 3** - Avaliação da abstinência após um ano do início do tratamento por medicamento com bupropiona e/ou vareniclina utilizados de forma isolada ou associada a terapias medicamentosas ou não medicamentosas.



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

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



## DISCUSSÃO

Todos os estudos submeteram os pacientes à avaliação clínica no momento da admissão no programa de cessação do tabagismo, sendo identificada a motivação para parar de fumar e o grau de dependência à nicotina, atuando como um fator de auxílio no planejamento terapêutico, além de equiparar as amostras dos estudos na avaliação das taxas de sucesso em cada modalidade de tratamento. A utilização da bupropiona, de forma isolada ou combinada, esteve presente em todos os estudos avaliados e pode ser explicada pela maior acessibilidade (o Ministério da Saúde determina o fornecimento da bupropiona gratuitamente pelo SUS) e menor custo. Apenas um estudo utilizou a vareniclina como tratamento medicamentoso isolado ou combinado com outras terapias.

No estudo de Issa e colaboradores (2007) (20), ao contrário dos demais, há predomínio do gênero masculino. Uma explicação possível seria a de tratar-se de uma amostra de portadores de doença cardiovascular, comorbidade mais prevalente entre homens (26). Nos demais estudos (20, 21, 22, 24, 25), houve predomínio do gênero feminino, possivelmente devido à maior preocupação com a atenção à saúde ou à maior aceitação das terapias em grupo pelas mulheres.

A avaliação da abstinência em quatro estudos (20, 23, 24, 25) foi observada através da mensuração do teor de monóxido de carbono no ar expirado (COex < 10 ppm) e pelo tabagismo autorreferido. No entanto, Sales e colaboradores (2006) (21) e Prado e colaboradores (2011) (22) utilizaram apenas a abstinência autorreferida, o que poderia atuar como um limitador à comparação entre os estudos. O tempo de



avaliação da abstinência variou entre 3, 4 e 6 meses e um ano após o início do tratamento, o que também dificultou a comparação entre eles.

Outro dado importante para a comparação dos resultados é o de que no estudo de Sales e colaboradores (2006) (21), o percentual de abstinência foi calculado com a exclusão dos que abandonaram o tratamento (sendo avaliado apenas o percentual de abstinência dos que permaneceram) ao contrário dos outros estudos, em que os que abandonaram o tratamento foram incluídos na categoria de fumantes, ou não abstinentes.

No estudo de Prado e colaboradores (2011) (22) houve variação com relação aos percentuais de abstinência, quando avaliadas a terapia com bupropiona isolada ou combinada à TRN em 3 períodos de tempo após o início do tratamento: após 3 meses a combinação de terapias mostrou-se mais eficaz; após 6 meses, predominou a eficácia da terapia isolada; após um ano, a terapia combinada voltou a apresentar maiores percentuais de abstinência.

Nos estudos em que se utilizou apenas a bupropiona como terapia medicamentosa isolada ou combinada a TRN (20, 21, 22, 24, 25), observou-se que ao serem avaliados os percentuais de abstinência após 3, 4 e 6 meses a partir do início do tratamento, a bupropiona obteve maior eficácia em terapia isolada, com exceção da avaliação de Prado e colaboradores (2011) (22) após 3 meses, em que a bupropiona combinada com TRN foi discretamente superior. Esses dados se contrapõem a alguns estudos internacionais, como nos trabalhos de Barclay (2006) (26) e Kotz e colaboradores (2014) (27), em que a combinação da bupropiona com TRN mostrou-se mais eficaz.

O estudo de Issa e colaboradores (2013) (23) foi o único a utilizar a vareniclina em terapia isolada ou combinada com outros medicamentos, mas apenas avaliou os percentuais de abstinência após um ano a partir do início do tratamento. Nesse estudo, observaram-se os maiores percentuais de abstinência com a utilização de vareniclina combinada à bupropiona e outros medicamentos, seguidos por vareniclina combinada à bupropiona, bupropiona isolada e vareniclina isolada, em ordem decrescente por percentual de abstinência.

Ao se comparar o estudo supracitado com os que fizeram a avaliação da abstinência após um ano, observa-se que entre os que adotaram metodologias mais parecidas (20, 22, 23,24), a vareniclina utilizada de forma isolada ou combinada com outros medicamentos, apresentou melhores resultados se comparada à bupropiona utilizada de forma isolada ou combinada com TRN. Apenas no estudo de Sales e

colaboradores (2006) (21), a bupropiona utilizada isoladamente ou em combinação com a TRN, mostrou-se muito mais eficaz do que a vareniclina. Tal discrepância pode ser explicada pela diferença metodológica, como já foi discutido anteriormente.

Os resultados observados no estudo de Issa e colaboradores (2013) (23) estão de acordo com o estudo internacional de Rose e Behm (2014) (28), que identificaram na terapia combinada da bupropiona e vareniclina, bons resultados em pacientes com alto grau de dependência à nicotina, ou resistentes ao tratamento com TRN isolada.

No que se refere ao gênero, nos dois estudos (23,24) em que houve a estratificação, observaram-se maiores taxas de abstinência no gênero feminino quando comparado ao masculino, aos 3-4 meses, 6 meses e um ano após o início do tratamento. Esses dados vão de encontro a dados da literatura, que revelam ser o gênero feminino mais propenso a recaídas: as mulheres possuem maior preocupação com o ganho de peso e escores de ansiedade e depressão significativamente maiores e nelas, o metabolismo da nicotina é mais lento e os sintomas de abstinência são mais frequentes (7).

## **CONCLUSÃO**

A escassez de estudos brasileiros sobre o tratamento do tabagismo e a diversidade da metodologia utilizada nos poucos publicados, dificulta enormemente a pesquisa e padronização do tratamento no Brasil.

Na maioria dos trabalhos analisados, a bupropiona foi o medicamento de escolha para o tratamento do tabagismo, prescrita isoladamente ou em combinação com tratamento medicamentoso ou não medicamentoso. Ao comparar-se a bupropiona isolada versus bupropiona associada à Terapia de Reposição da Nicotina (TRN), após o período de 3 a 6 meses do início do tratamento, a bupropiona isolada, na maioria dos casos, mostrou-se mais eficaz.

O estudo no qual foi utilizada a vareniclina isolada ou associada à bupropiona e outros medicamentos, demonstrou que esse medicamento foi superior à bupropiona isolada ou combinada com TRN após um ano do início do tratamento, a não ser em um único estudo, cuja metodologia foi diversa.

Nos trabalhos que estratificaram a abstinência por gênero, observou-se que o percentual de abstinência foi maior no feminino do que no masculino, ao final de 3 a 6 meses e ao final de um ano.

Outros estudos precisam ser feitos, para que seja possível identificar e adotar as melhores medidas para tratar o tabagismo no Brasil, de forma mais acessível e eficiente.



## REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial de Saúde. Informe OMS Sobre la epidemia mundial de Tabaquismo. Genova: WHO; 2013. [acesso em: 22 fev. 2015]. Disponível em: <[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85382/1/WHO\\_NMH\\_PND\\_13.2\\_spa.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85382/1/WHO_NMH_PND_13.2_spa.pdf?ua=1)>.
2. Organização Mundial de Saúde. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Itália: WHO; 2011. [acesso em: 12 dez. 2014]. Disponível em: <[http://www.who.int/nmh/publications/ncd\\_report2010/en/](http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/)>.
3. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde – 2013. Rio de Janeiro: IBGE, 2014. [acesso em: 10 dez. 2014]. Disponível em: <<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/pns/2013/default.shtm>>.
4. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Tabagismo: Um grande problema de saúde pública. Rio de Janeiro: INCA, 2007. 24 p. [acesso em: 18 mai.2015.] Disponível em: [https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CCMQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww1.inca.gov.br%2Finca%2FArquivos%2Ftabagismo.pdf&ei=YuIYVbX4GoOZNSaagdAG&usq=AFQjCNG48Z6Y4ygatgnQLcZyRZbl\\_sQX3A&sig2=xjGi8hisRWONxRe7a5ibXQ](https://www.google.com.br/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0CCMQFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww1.inca.gov.br%2Finca%2FArquivos%2Ftabagismo.pdf&ei=YuIYVbX4GoOZNSaagdAG&usq=AFQjCNG48Z6Y4ygatgnQLcZyRZbl_sQX3A&sig2=xjGi8hisRWONxRe7a5ibXQ)
5. Marques, ACPR, Araújo MR, Laranjeira R, Zelaski, M. In: Gigliotti A, Guimarães A. Diretrizes Gerais para o Tratamento da Dependência Química. Rio de Janeiro: Editora Rubio, 2010, p. 97-114.
6. Meireles RHS, Gonçalves CMC. Abordagem do fumante. In: Viegas CAA. Tabagismo do diagnóstico à saúde pública. São Paulo: Atheneu, 2007. p. 213-216.
7. Reichert J. Tratamento farmacológico do tabagismo. In: Viegas CAA. Tabagismo do diagnóstico à saúde pública, São Paulo: Atheneu, 2007. p. 230-240.
8. Echer IC, Barreto SSM. Determinação e apoio como fatores de sucesso no abandono do tabagismo. Revista Latino-americana de Enfermagem, mai-jun. 2008. [acesso em: 21 fev. 2015.] Disponível em: <[http://www.scielo.br/pdf/rlae/v16n3/pt\\_18](http://www.scielo.br/pdf/rlae/v16n3/pt_18)>.
9. Viegas CAA. Abordagem Breve do Fumante. In: \_\_\_\_\_. Tabagismo do diagnóstico à saúde pública, São Paulo: Atheneu, 2007. p. 214-216.
10. Silva, LCC. As Doenças e os Danos. In: Silva, L.C.C. Tabagismo: doença que tem tratamento, Porto Alegre: Artmed, 2012. p. 103-108.
11. Stead LF, Pereira R, Bullen C, Mant D, Boyce JH, Cahill K, *et al.* Nicotine replacement therapy for smoking cessation. The Cochrane Library, 14 nov. 2012. [acesso em: 21 fev. 2015]. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000146.pub4/full>>.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Formulário Terapêutico Nacional. Brasília, 2008, [acesso em: 21 fev. 2015]. Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario\\_terapeutico\\_nacional\\_2008.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario_terapeutico_nacional_2008.pdf)>.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria n. 442, de 13 de agosto de 2004. [acesso em: 26 fev. 2014]. Disponível em: <<http://dtr2001.saude.gov.br/sas/PORTARIAS/Port2004/PT-442.htm>>.

14. Hughes JR, Stead LF, Boyce JH, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *The Cochrane Library*, 8 jan. 2014. [acesso em: 21 fev. 2015.] Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD000031.pub4/references>>.
15. Jorenby DE. Efficacy of Varenicline, an  $\alpha\beta_2$  Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Placebo or Sustained-Release Bupropion for Smoking Cessation: A randomized controlled trial. *The Journal of the American Medical Association- JAMA*, 5 de jul. 2006. [acesso em: 21 fev. 2015.] Disponível em: <[http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario\\_terapeutico\\_nacional\\_2008.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/formulario_terapeutico_nacional_2008.pdf)>
16. Mendes ACR. Análise de custos do Programa de Cessação do Tabagismo no Sistema Único de Saúde. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal de Goiás, 2013, p. 20. [acesso em: 21 fev. 2015]. Disponível em: <[https://posstrictosensu.iptsp.ufg.br/up/59/o/AndreaMendes2013\\_atualizada.pdf](https://posstrictosensu.iptsp.ufg.br/up/59/o/AndreaMendes2013_atualizada.pdf)>.
17. Brasil. Ministério da saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Brasília, 2006.
18. Brasil. Ministério da saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). Brasília, 2015.
19. Sampaio RF e Mancini MC. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Rev. Bras. Fisioter.*, São Carlos, v. 11, n. 1, p. 83-89, jan./fev. 2007 v. 11 n. 1, 2007 ISSN 1413-3555
20. Issa JS, Abe TO, Moura S, Santos PCJL, Pereira AC. Effectiveness of Coadministration of Varenicline, Bupropion, and Serotonin Reuptake Inhibitors in a Smoking Cessation Program in the Real-Life Setting. *Nicotine Tob Res.* 2013; 15(6): p. 1146-1150. [acesso em: 12 abr. 2015]. Disponível em: <<http://ntr.oxfordjournals.org/content/15/6/1146.long>>.
21. Sales MPU, Figueiredo MRF, Oliveira MI, Castro HN. Ambulatório de apoio ao tabagista no Ceará: perfil dos pacientes e fatores associados ao sucesso terapêutico. *J. bras. pneumol.* 2006; 32(5): p. 410-417
22. Prado GF, Lombardi EMS, Bussacos MA, Arrabal-Fernandes FL, Terra-Filho M, Santos UP. A real-life study of the effectiveness of different pharmacological approaches to the treatment of smoking cessation: re-discussing the predictors of success. *Clinics.* 2011; 66(1): p. 65-71. [acesso em: 12 abr. 2015] . Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3044573/>>.
23. Issa JS, Perez GH, Diament J, Zavattieri AG, Oliveira KU. Efetividade da Bupropiona no Tratamento de Pacientes Tabagistas com Doença Cardiovascular. *Arq. Bras. Cardiol.* 2007; 88(4): p. 434-442. [acesso em: 12 abr. 2015]. Disponível em: <[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2007000400012&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0066-782X2007000400012&script=sci_arttext)>.
24. Chatkin JM, Abreu CM, Blanco DC, Tonietto R, Scaglia N, Wagner MB, et al. No gender difference in effectiveness of smoking cessation treatment in a Brazilian real-Life setting. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(5):499-503. [acesso em: 12 abr. 2015]. Disponível em: <<http://www.ingentaconnect.com/content/iatld/ijtd/2006/00000010/00000005/art00005?toKen=00591d1a79e34479a6b977e41225f4038592c3a412176773b707b2a576b3427656c3c6a333f2566e563201f6c>>.
25. Haggström FM, Chatkin JM, Sussenbach-Vaz E, Cesari DH, Fam CF, Fritscher CC. A controlled trial of nortriptyline, sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: preliminary results. *Pulm Pharmacol Ther.* 2006;19(3):205-209. [acesso em: 12



abr. 2015]. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S109455390500074X>.

26. Kotz D, Simpson C, Viechtbauer W, Van Schayck OCP, West R, Sheikh A. Cardiovascular and neuropsychiatric safety of varenicline and bupropion compared with nicotine replacement therapy for smoking cessation: study protocol of a retrospective cohort study using the QResearch general practice database. *BMJ Open*. 2014; 4(8): p. 1-8. [acesso em: 18 abr. 2015]. Disponível em: <http://bmjopen.bmj.com/content/4/8/e005281.full>.
27. Barclay L. Varenicline May Be More Effective Than Bupropion for Smoking Cessation. *JAMA*. 2006; 296: p. 47-71, 94-95.
28. Rose JE, Behm FM. Combination treatment with varenicline and bupropion in an adaptive smoking cessation paradigm. *Am J Psychiatry*. 2014; 173(11): p. 1119-1205. [acesso em: 22 abr. 2015]. Disponível em: [http://ajp.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.2014.13050595?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%3Dpubmed](http://ajp.psychiatryonline.org/doi/abs/10.1176/appi.ajp.2014.13050595?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed).

**Recebido:** junho / 2015

**Aceito:** fevereiro / 2016