



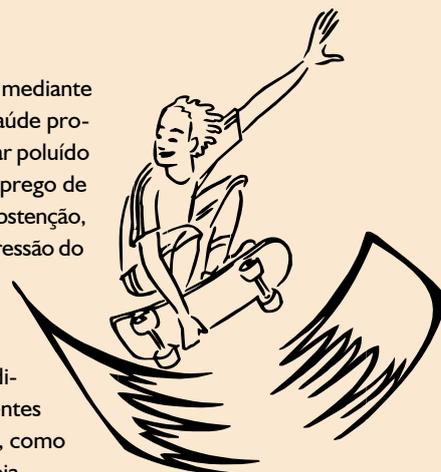
Tratamento medicamentoso antitabagismo

ISSN 1810-0791 Vol. 4, Nº 4
Brasília, março de 2007

Lenita Wannmacher*

Resumo

Há definido esforço mundial no sentido de promover a cessação do tabagismo mediante emprego de múltiplas estratégias, tendo em vista as sérias conseqüências para a saúde provenientes da aspiração direta (fumantes ativos) ou indireta (fumantes passivos) de ar poluído com a queima do tabaco. Dentre as intervenções contemporâneas, situa-se o emprego de fármacos que visam promover: cessação do tabagismo, manutenção continuada da abstenção, impedimento de recidivas, redução dos sintomas de abstinência decorrentes da supressão do fumo e diminuição do prazer associado ao ato de fumar. Com os representantes contemporâneos, os efeitos terapêuticos superam os do placebo e se equivalem entre si no seguimento de curto prazo, com aparente supremacia de vareniclina no controle de longo prazo em comparação a bupropiona. Combinações desses medicamentos não acrescentam benefício em relação a seu uso isolado. Alguns dos agentes antitabagismo ainda estão em fase de investigação. Medidas não-medicamentosas, como exercício e aconselhamento comportamental, parecem coadjuvar a farmacoterapia.



Introdução

O uso do tabaco com finalidade recreativa é muito antigo, reforçado por modismos e tradições populares através dos tempos e estimulado por apelo de atraentes propagandas e forte pressão econômica e política do setor industrial específico. Em épocas mais recentes, a partir dos estudos que associaram o fumo a inúmeras doenças, em fumantes ativos e passivos, iniciou-se um movimento mundial no sentido de limitar esta prática. Nos últimos anos, a Organização Mundial da Saúde (OMS) vem clamando os países membros a realizar programas nacionais em que diferentes estratégias antitabagismo sejam estudadas, implementadas e avaliadas¹.

Prevalência do tabagismo

A OMS estima que um terço da população mundial adulta, isto é, um bilhão e duzentos milhões de pessoas (entre as quais 200 milhões de mulheres), sejam fumantes. Aproximadamente 47% de toda a população masculina e 12% da população feminina no mundo fumam. Enquanto nos países em desenvolvimento os fumantes constituem 48% da população masculina e 7% da população feminina, nos países desenvolvidos a participação das mulheres chega a 15%. A população masculina global de fumantes está em lento declínio, porém se estima que a epidemia em mulheres atinja um pico no século 21, com estimativa de que haja 532 milhões de mulheres fumantes em 2025².

No Brasil, de acordo com o Inquérito Domiciliar sobre Comportamentos de Risco e Morbidade Referida de Doenças e Agravos Não Transmissíveis³, realizado em 2002 e 2003, entre pessoas de 15 anos ou mais, residentes em 15 capitais brasileiras e no Distrito Federal, a prevalência de tabagismo variou de 12,9% a 25,2% nas cidades estudadas. O tabagismo em homens

prevaleceu em todas as capitais, alcançando um valor total de 16,7 milhões de homens e de 11,2 milhões de mulheres. As maiores e menores proporções de fumantes em ambos os sexos encontraram-se em Porto Alegre e Aracaju, respectivamente. Entre jovens residentes em 12 capitais brasileiras nos anos de 2002-2003 (Vigescola)⁴ a prevalência da experimentação variou de 36% a 58% no sexo masculino e de 31% a 55% no sexo feminino. A prevalência de escolares fumantes atuais, entre 13 e 15 anos de idade, variou de 11% a 27% no sexo masculino e de 9% a 24% no sexo feminino.

Levantamento internacional similar⁵, realizado em escolares de 13 a 15 anos, mostrou o mesmo comportamento quanto ao fumo em meninos e meninas e sua grande suscetibilidade ao fumo passivo, tanto no âmbito da família (mais de 4 em 10) quanto em lugares públicos (mais de 5 em 10).

A OMS e os *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* dos Estados Unidos desenvolveram um estudo – *The Global Youth Tobacco Survey (GYTS)* – em que fumantes passivos entre 13 e 15 anos de idade foram entrevistados em 132 países entre 1999 e 2005⁶. Os resultados mostraram que 43,9% e 55,8% dos estudantes eram expostos ao fumo em casa e em locais públicos, respectivamente. A exposição familiar estimulou os até então não-fumantes a iniciar o fumo (1,3-1,8 vezes mais) em comparação ao não-expostos. Dentre os jovens, mais de 70% eram favoráveis a medidas de controle para essa exposição.

Conseqüências do tabagismo

A OMS considera tabagismo como a segunda causa de morte evitável em todo o mundo. Globalmente, o hábito de fumar é responsável pela morte de um em dez adultos (cerca de cinco milhões de mortes a cada ano). Se o padrão deste hábito continuar, ele causará em torno de dez milhões de mortes a cada ano até 2020. Atualmente, metade dos indivíduos que

*Lenita Wannmacher é professora de Farmacologia Clínica, aposentada da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e atualmente da Universidade de Passo Fundo, RS. Atua como consultora do Núcleo de Assistência Farmacêutica da ENSP/FIOCRUZ para a questão de seleção e uso racional de medicamentos. É membro do Comitê de Especialistas em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da OMS, Genebra, para o período 2005-2009. É autora de quatro livros de Farmacologia Clínica.

fumam – cerca de 650 milhões de pessoas – eventualmente morre devido ao tabaco que se tornou o quarto mais comum fator de risco para doenças no mundo⁷. No Brasil, cerca de 80 mil pessoas morrem ao ano por complicações causadas pelo fumo.

Outro fato preocupante é o crescimento de fumantes passivos, com as consequências inerentes: estímulo ao hábito nos indivíduos jovens que têm familiares fumantes e doenças causadas pela exposição passiva ao fumo usado por outros. Somente ambientes 100% livres de fumantes protegem contra o tabagismo passivo⁷. Tal exposição causa doenças cardíacas e pulmonares em adultos e piora os riscos de infecções respiratórias agudas, otites médias, asma brônquica e problemas no desenvolvimento pulmonar em crianças. Também aumenta o risco de morte súbita em lactentes⁸. Cerca de 700 milhões de crianças (metade da população infantil no mundo) estão expostos a ar poluído pelo fumo. Em quase todos os casos, elas não têm escolha, sendo incapazes de protestar ou proteger-se.

Estudo de casos e controles⁹ avaliou os efeitos do fumo passivo sobre infecções respiratórias baixas em 150 crianças entre dois e 12 anos. Segundo relato dos pais, a prevalência de fumo no interior dos lares de crianças com infecção e sadias foi de 71,3% e 72,0%, respectivamente. Todas as crianças investigadas, casos e controles, se mostraram fumantes passivas, segundo marcadores urinários. Mas a exposição dependente de dose ao fumo ambiental associou-se à incidência de infecções respiratórias baixas.

A exposição ao fumo em ambientes fechados também causa efeitos adversos em adultos não-fumantes e crianças com asma. As restrições ao fumo no trabalho e no lar reduzem a prevalência da asma, melhoram seu controle e reduzem a necessidade de procurar serviços médicos de emergência por crianças e adultos expostos¹⁰.

Os efeitos do fumo sobre diferentes morbidades em adultos, tais como neoplasias em várias localizações e comprometimento cardíaco, têm sido tão amplamente publicados que excedem a capacidade dessa revisão. No entanto, sucintos comentários serão apresentados sobre outras morbidades.

Metanálise¹¹ de seis pequenos estudos que avaliaram a associação entre fumo e esclerose múltipla confirmou aumento de risco da doença em fumantes (OR entre 1,22 e 1,51, dependendo das análises dos estudos). Vários mecanismos foram propostos, ressaltando-se uma associação indireta com o mau cuidado com a saúde.

Outra metanálise¹² de 24 estudos objetivou quantificar a associação entre fumo ativo e risco de infecção tuberculosa pulmonar, doença tuberculosa pulmonar e morte. A conclusão foi de que o fumo aumentou o risco de infecção e doença pulmonares por tuberculose, mas não o risco de morte em pessoas com tuberculose ativa.

O tabagismo ativo e passivo em grávidas tem sido associado a alterações em parto e concepto. Estudo de casos (299 neonatos com menos de 37 semanas de gestação) e controles (855 neonatos com 37 semanas ou mais)¹³ mostrou relação entre fumo durante a gestação e parto prematuro (OR ajustado: 1,53; IC95%: 1,05-2,21) ou muito prematuro (antes de 35 semanas) (OR ajustado: 2,00; IC95%: 1,16-3,45). Houve associação com o número de cigarros fumados por dia pela gestante e com o número de fumadores no domicílio. A exposição ambiental ao fumo por gestantes não-fumantes somente se associou a parto muito prematuro.

Custo do tabagismo

O desgaste econômico com o tabagismo é muito grande, envolvendo indivíduos, serviços e a sociedade como um todo. Há gastos públicos com o tratamento das doenças ao tabagismo atribuídas e com a diminuição de produtividade dos fumantes acometidos por essas doenças. O gasto familiar se compromete com o hábito de fumar (10% do orçamento global em famílias pobres). O uso de tabaco exacerba a pobreza e a falta de escolaridade. O tabagismo passivo também impõe ônus econômico, tanto médico como por perda da produtividade. Adicionalmente, os locais onde se fuma despendem com custos de limpeza, renovação do ar e seguros contra incêndio¹⁴.

Por todas essas considerações, o controle do tabagismo é prioridade em saúde pública.

Alternativas de solução no mundo

As discussões no Dia Mundial sem Tabaco (31 de maio) deste ano focaram o tema do tabagismo passivo. A OMS estimulou a instalação imediata de leis de proteção contra o fumo em todos os países como importante passo para proteger a saúde dos expostos à poluição ambiental pelo tabaco. Dados

da OMS apontam que cerca de 200 mil pessoas morrem diariamente em decorrência de doenças ligadas à exposição ao cigarro em ambientes como locais de trabalho, por exemplo. Em 31 de maio último, organizações, instituições e comunidades no mundo todo alertaram contra as consequências do fumo para a saúde dos que se expõem passivamente à fumaça¹⁵.

Em junho de 2007, teve lugar na Tailândia a segunda *Conference of the Parties to the WHO Framework Convention on Tobacco Control* dedicada a discutir as medidas de proteção contra a exposição passiva ao fumo. O objetivo maior da OMS é alcançar que os espaços públicos e os locais de trabalho sejam 100% livres do fumo, com vistas a prevenir doenças sérias e melhorar a vida das futuras gerações⁸.

As novas recomendações da OMS baseiam-se em três grandes referências que chegam à mesma conclusão: *Monograph 83 Tobacco Smoke and Involuntary Smoking* pela *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, *The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke* (relato dos cirurgiões gerais dos Estados Unidos) e *Proposed Identification of Environmental Tobacco Smoke as a Toxic Air Contaminant*. A necessidade de banir completamente o fumo de espaços públicos fechados e de trabalho prende-se ao fato de que nem ventilação nem filtração, sozinhas ou em combinação, conseguem reduzir os níveis de tabaco em ambientes fechados a ponto de proteger os fumantes passivos. Assim, viver em ambientes isentos de fumo é direito de não-fumantes. Como vantagens acessórias, tal resolução estimula e auxilia os fumantes que desejam parar de fumar e auxiliam outros, especialmente os jovens, a não iniciar a fumar⁸. Para a OMS, a interdição do cigarro não deveria ser voluntária, mas obrigatória e acompanhada de medidas como cobranças de multas. A recomendação é que empresas privadas e governos adotem a proibição por completo do tabaco em suas dependências.

Em 2004, a Irlanda foi o primeiro país a banir o fumo de locais de trabalho, bares e restaurantes. Contra todas as previsões, a medida foi aprovada pela população que demonstrou adequada adesão. Não houve declínio nas atividades de trabalho e melhoraram os desfechos de saúde segundo os trabalhadores em saúde¹⁶.

No Brasil, desde 1996, existe a Lei nº 9.294, que proíbe fumar em qualquer recinto coletivo, salvo em áreas destinadas para esse fim, devidamente isoladas e com arejamento conveniente. A legislação também proíbe o uso de fumígenos em repartições públicas, hospitais, postos de saúde, salas de aula, locais de trabalho, salas de teatro e de cinema. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) coordena e executa, em âmbito nacional, o Programa de Controle do Tabagismo e Outros Fatores de Risco de Câncer¹⁷, visando à prevenção de doenças na população por meio de ações que estimulem a adoção de comportamentos e estilos de vida saudáveis e que contribuam para a redução da incidência e mortalidade por câncer e doenças relacionadas ao tabaco no país. As estratégias de controle do tabagismo compreendem ações educativas, pontuais e contínuas, como campanhas de divulgação e sensibilização e capacitação de profissionais de saúde para que possam apoiar de forma efetiva os fumantes da comunidade no processo de cessação de fumar. A cooperação com ações legislativas envolve apoio técnico a processos e projetos de lei, monitoramento da legislação, fiscalização do cumprimento da mesma e divulgação das leis de controle do fumo na comunidade. Ainda, em 1996, foi realizado um estudo econômico para apurar dados sobre produção, preços, publicidade, consumo e arrecadação sobre o tabaco e seus derivados no Brasil. Seus resultados têm servido de subsídio às decisões governamentais nas áreas de saúde, legislação e economia, visando à redução do consumo de produtos fumígenos. É necessário buscar culturas alternativas para substituir o plantio do tabaco.

Diferentes intervenções são feitas ao redor do mundo, medicamentosas e não-medicamentosas. As publicações sobre seu impacto são múltiplas, servindo de modelo e estímulo para sua repetição em outros cenários.

A presente revisão objetiva apresentar estratégias não-medicamentosas e medicamentosas no controle do tabagismo, verificando eficácia e riscos dos medicamentos específicos para este fim.

Evidências sobre estratégias não-medicamentosas

Estratégias não-medicamentosas parecem ter efeitos relativamente fugazes na redução da necessidade de fumar e da instalação de sintomas de abstinência aguda ao fumo. De todo o modo, elas podem ser usadas como coadjuvantes da farmacoterapia.

Revisão sistemática Cochrane¹⁸ avaliou intervenções realizadas em ambiente de trabalho que objetivavam encorajar a cessação do fumo, tanto individualmente como no ambiente como um todo, e foram testadas em estudos controlados. As intervenções individuais compreenderam terapia de grupo (10 estudos), aconselhamento individual (7 estudos), materiais de auto-ajuda (9 estudos) e substituição por nicotina (5 estudos). Materiais de auto-ajuda não se mostraram eficazes. Terapia de grupo, aconselhamento individual e terapia com nicotina aumentaram as taxas de cessação de fumo em comparação a não-tratamento ou mínima intervenção. As intervenções no ambiente de trabalho (14 estudos), envolvendo suporte ambiental, suporte social, incentivos e programas com múltiplos componentes, mostraram diminuição do fumo no trabalho, mas menos eficácia no consumo total de fumo. O mesmo ocorreu com regulamentos que baniam o fumo no ambiente de trabalho: os empregados diminuíam o consumo de cigarros durante o dia, com conseqüente menor exposição dos não-fumantes, sem, no entanto, diminuir o consumo total. Não houve evidência sobre a custo-efetividade desses programas.

Outra revisão Cochrane¹⁹ de 15 estudos (n = 3605) visou avaliar a eficácia das estratégias direcionadas a ajudar adolescentes a cessar de fumar. As intervenções avaliadas foram farmacoterapia com nicotina e bupropiona (2 estudos), programas complexos individuais (3 estudos) e intervenções psico-sociais, estímulo motivacional ou manejo comportamental feitos em organizações associadas a jovens (famílias e escolas) ou na comunidade. Os três estudos complexos que testaram um modelo de estágios de mudança alcançaram moderado sucesso de longo prazo (OR = 1,70 em um ano; IC95%: 1,25-2,33), persistindo até dois anos (OR = 1,38; IC95%: 0,99-1,92). Nenhuma intervenção farmacológica logrou sucesso. A terapia cognitivo-comportamental não evidenciou resultados estatisticamente significantes. A intervenção motivacional (três estudos) atingiu razão de risco conjunta de 2,05 (IC95%: 1,10-3,80), mas houve impossibilidade de isolar o efeito de fatores de confusão.

Nova revisão sistemática Cochrane¹⁸ de 64 estudos (28.431 mulheres) avaliou a eficácia de programas de cessação de fumo em gestantes, relacionando-os a desfechos perinatais. Evidenciou-se que os programas determinaram redução da proporção de mulheres que continuaram a fumar, com redução de prematuridade e baixo peso ao nascer. Os estudos analisados em conjunto não tiveram poder para detectar redução de mortalidade perinatal ou muito baixo peso ao nascer.

Trinta fumantes, de 10 ou mais cigarros por dia, por no mínimo três anos, foram randomizados para uma sessão guiada de relaxamento por 10 minutos (grupo experimental) ou para ouvir uma leitura pelo mesmo tempo (grupo controle). O desejo de fumar diminuiu significativamente no grupo experimental, imediatamente após a intervenção e 5 minutos depois dela. Também diminuíram níveis de irritabilidade, tensão e agitação (considerados sintomas da abstinência temporária em fumantes) em comparação aos controles²².

Exercício breve e de moderada intensidade em bicicleta ergométrica estacionária, comparado a uma tarefa cognitiva de distração, mostrou-se mais eficaz em rapidamente reduzir o desejo de fumar e o desconforto da abstinência aguda (11 a 15 horas), sem relação com a distração e os efeitos sobre o humor determinados pelo exercício. Essa estratégia pode ser recomendada para diminuir as dificuldades de tentativa de parar de fumar²³.

Revisão sistemática²⁴ de 14 estudos evidenciou que sessão única de exercício de moderada intensidade (aumento da reserva cardíaca em 60-85%) e com duração de 30-40 minutos teve efeito positivo sobre necessidade de fumar e sintomas relacionados à abstinência. Tal benefício perdurou até 50 minutos após o exercício. Em dois estudos, não houve diferença entre os desfechos determinados por intensidades diferentes de exercício.

Em ensaio clínico randomizado²⁵, 142 mulheres fumantes e inativas foram alocadas para quatro grupos experimentais: 1) exercício + adesivo de nicotina; 2) exercício sem adesivo de nicotina; 3) terapia cognitiva comportamental + adesivo de nicotina; 4) terapia cognitiva comportamental sem adesivo de nicotina. Taxas de cessação do fumo mais altas foram alcançadas quando nicotina foi adicionada às outras duas estratégias. Comparativamente aos que fizeram terapia comportamental, os participantes sob exercício aumentaram significativamente sua capacidade funcional e ganharam menos peso durante o programa, desfechos que não se mantiveram ao cabo de 12 meses de seguimento. Comparativamente aos participantes do grupo de exercício, os que fizeram terapia cognitiva comportamental sentiram mais facilidade para cessar o fumo. Segundo os autores, exercício coadjuva a terapia com nicotina em mulheres altamente motivadas em deixar o fumo.

Revisão sistemática Cochrane²⁶ de nove estudos que compararam hipnoterapia a 14 diferentes intervenções como controles avaliou sua eficácia na tentativa de cessação de fumar. Não se evidenciou que hipnoterapia tenha maior efeito em seis meses do que outras intervenções ou nenhum tratamento.

A decisão de crianças de iniciar o fumo é influenciada por família e amigos. Assim, a avaliação de intervenções que ajudassem os familiares a promover o não-tabagismo em crianças (5-12 anos) e adolescentes (13 a 18 anos) não-fumantes *a priori* foi feita em revisão sistemática Cochrane²⁷ de 19 ensaios clínicos randomizados com pelo menos seis meses de seguimento. Os estudos mais bem executados mostraram resultados positivos em relação ao desfecho buscado, mas os menos bem executados tiveram resultados negativos ou neutros.

Ensaio clínico²⁸ com 24 semanas de seguimento comparou aconselhamento para lograr motivação com medicamentos (adesivo de nicotina e bupropiona oral) quanto à cessação do hábito de fumar em 131 pacientes. As taxas de sucesso foram de 26% no grupo de nicotina, 26% no de bupropiona e 16% para motivação no final do estudo, não diferindo significativamente entre os grupos (P = 0,56). Os autores salientaram o papel reforçador do profissional de saúde no seguimento do processo de cessação de fumar, já que aconselhamento se mostrou quase tão eficaz quanto farmacoterapia, sendo a única intervenção isenta de efeitos adversos.

Evidências sobre estratégias medicamentosas

As terapias medicamentosas de combate ao tabagismo abrangem nicotina para substituição, bupropiona (antidepressivo) e vareniclina (agonista parcial de receptor nicotínico). Clonidina (bloqueador adrenérgico central) e nortriptilina (antidepressivo) constituem medicamentos de segunda linha, em função de seus efeitos adversos. Vacinas nicotínicas estão em desenvolvimento e aguardam aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA) para liberação nos EUA. Outros fármacos cogitados para redução e cessação do ato de fumar incluem rimonabanto (antagonista de receptor canabinoide CB1), mecamilamina (bloqueador competitivo de receptor nicotínico ganglionar), inibidores da monoamino oxidase (antidepressivos), antagonistas de receptor D3 dopaminérgico e inibidores do metabolismo de nicotina²⁹.

Revisão sistemática³⁰ avaliou a eficácia de terapia substitutiva com nicotina (TSN), bupropiona e vareniclina sobre a cessação do tabagismo em um ano, confirmada quimicamente. Secundariamente avaliou a cessação do fumo em curto prazo (aproximadamente três meses) e os efeitos adversos. TSN, bupropiona e vareniclina demonstraram benefício terapêutico sobre a cessação de fumar.

Uma revisão não-sistemática³¹ confirmou os efeitos terapêuticos de TSN, bupropiona e vareniclina, bem como de aconselhamento, sobre a dependência de nicotina. Esses tratamentos, com alguma modificação, são apropriados para fumantes com doença cardíaca coronariana. No entanto, intervenções breves sem seguimento não se mostraram eficazes. Para os pacientes cardíacos, o melhor momento para a intervenção é durante a hospitalização.

Analisando os benefícios de terapias nicotínicas e não-nicotínicas sobre a cessação do hábito de fumar, verifica-se sua eficácia, apesar de a adesão às mesmas ser insuficiente. A terapia substitutiva com nicotina, por vias respiratória, bucal ou transdérmica, objetiva eliminar os sintomas da abstinência do tabaco em pacientes que tentam deixar o fumo. A administração oral de vareniclina e bupropiona pode ser efetuada isoladamente ou coadjuvar a TSN. Os demais fármacos se mostram menos eficazes. O tratamento com rimonabanto está ainda sob investigação³².

No Brasil, foram incluídos cloridrato de bupropiona, em comprimidos, e nicotina, sob as formas de goma de mascar e adesivo transdérmico, na Renome 2006³³.

Nicotina

Extensa e abrangente revisão sobre nicotina pode ser encontrada no livro intitulado *Nicotina. Droga Universal*³⁴. Usada como medicamento, objetiva substituir a nicotina dos cigarros, reduzindo sintomas de abstinência proveniente da cessação do ato de fumar e auxiliando os fumantes a resistir a novo consumo de cigarros.

Comparações com placebo

Em revisão sistemática³⁰ de 70 estudos de terapia substitutiva com nicotina versus controles, com duração de um ano, verificou-se benefício na cessação do fumo (OR = 1,71; IC95%: 1,55-1,88; $P \leq 0,0001$). Esse resultado foi consistente em 49 ensaios controlados por placebo (OR = 1,78; IC95%: 1,60-1,99), tanto com goma de nicotina (OR = 1,60; IC95%: 1,37-1,86) ou adesivo cutâneo (OR = 1,63; IC95%: 1,41-1,89).

Revisão sistemática Cochrane³⁵ de 103 estudos que compararam nicotina em várias doses e formas farmacêuticas a placebo ou não-tratamento, por pelo menos seis meses, encontrou benefício no controle da abstinência (OR = 1,77; IC95%: 1,66-1,88). Observou-se ordem decrescente de benefício com as seguintes formas farmacêuticas: aerosol nasal, nicotina inalada, comprimido ou pastilha sublingual, adesivos cutâneos e goma de mascar. Os resultados foram independentes de duração de tratamento, intensidade de suporte adicional ou ambiente em que a terapia foi oferecida. Em pacientes altamente dependentes, os resultados com goma de mascar foram dependentes de dose. Houve fraca evidência de mais eficácia quando se usaram combinações de diferentes formas de nicotina. Um estudo comparou nicotina com bupropiona, mostrando resultados mais rápidos com essa em comparação a adesivo de nicotina e placebo.

Fumantes pesados (média de 30 cigarros/dia), sem intenção de parar de fumar, foram randomizados para receber por seis meses tratamento substitutivo com nicotina (adesivo, goma de mascar ou inalador), placebo ou nenhuma intervenção. Cinco anos após esse período, aferiu-se a manutenção na redução do consumo de cigarros. Dentre os 923 participantes, 879 (95%) foram seguidos após seis meses e 671 (73%), após cinco anos. Após seis meses, a redução do fumo foi significativamente maior com nicotina do que com placebo ou não-tratamento ($P \leq 0,022$). Depois de cinco anos, o consumo de cigarros (20 cigarros/dia) e a cessação de fumar foram similares em todos os grupos. Portanto, o efeito inicial do tratamento não foi mantido após cinco anos. Porém, os que reduziram o número de cigarros tiveram mais chance de cessar de fumar subsequente³⁶.

Estudo piloto, randomizado e controlado por placebo³⁷, avaliou o efeito de terapia substitutiva com altas doses de nicotina (63, 42 ou 21 mg/dia), administradas por oito semanas a 42 indivíduos dependentes de tabaco. Nicotina reduziu os sintomas de abstinência, sendo o efeito dose-dependente. A frequência de reações tóxicas não diferiu entre os grupos, mostrando que nicotina é bem tolerada e segura, mesmo em alta dose transdérmica.

Comparação entre diferentes formas farmacêuticas

Estudo observacional³⁸ foi conduzido para avaliar os efeitos de longo prazo de diferentes produtos com nicotina usados regularmente por 1518 fumantes durante um ano. A adesão ao tratamento teve taxas que variaram de 2% com o adesivo a 13% com o aerosol nasal. Isso provavelmente se associou positivamente à rapidez de liberação de nicotina. A adesão foi maior em pacientes com maior dependência. O custo do tratamento não influenciou significativamente a adesão desses pacientes.

Ensaio clínico randomizado e controlado por placebo³⁹ comparou os efeitos de adesivo (21 mg) e goma de mascar (2 e 4 mg) de nicotina administrados por 12 semanas a 120 adolescentes (13 a 17 anos) que desejavam parar de fumar e recebiam terapia de grupo cognitivo-comportamental. O seguimento se deu até três meses após o término do tratamento. A adesão foi maior com adesivo do que com goma de mascar. Essa não produziu efeitos significativamente diferentes do placebo. Ambas as formas não diferiram em relação a efeitos adversos. As taxas de abstinência no término do estudo mostraram-se sustentadas, mas não associadas ao tipo de tratamento.

Comparação com outros fármacos ou combinações medicamentosas

Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, em paralelo e multicêntrico⁴⁰ foi realizado em 540 indivíduos, com a finalidade de comparar o efeito de nicotina transdérmica isolada (adesivo de 21 mg) e em combinação com 6 mg e 3 mg de mecamilamina, administrados por seis semanas. As taxas de cessação de fumo após a data de parada foram de 29% (nicotina + 6 mg mecamilamina), 27% (nicotina + 3 mg mecamilamina) e 26% (nicotina isolada). A falta de significância estatística permite concluir pelo não benefício das combinações.

A terapia de substituição com nicotina transdérmica (42 mg, 21 mg ou 0 mg) foi comparada com dose única de 50 mg de naltrexona versus placebo, ambas administradas depois de 10 horas de privação do cigarro em 134 fumantes. A necessidade urgente de fumar e sintomas de abstinência só

foram diminuídos com a maior dose de nicotina. Naltrexona reduziu os sintomas de abstinência, mas não a urgência pelo fumo⁴¹.

Metanálise⁴² avaliou se o patrocínio da indústria farmacêutica influenciava os resultados dos estudos sobre terapia substitutiva com nicotina como intervenção para cessação do fumo. Foram revisados todos os 90 ensaios randomizados e controlados incluídos em revisão Cochrane. Desses, 52 avaliaram a goma de mascar e 38, o adesivo. Quarenta e nove tiveram o suporte da indústria (18 para goma de mascar e 31 para adesivo). Nos estudos patrocinados pela indústria, predominaram os que avaliaram o adesivo (31 em 49; 63%) comparativamente aos estudos independentes (sete em 41; 17%; $P < 0,001$). Maior número dos primeiros teve amostras mais amplas e produziu resultados estatisticamente significativos, com mais amplas razões de chance (25 estudos - 51%) em comparação aos não-patrocínados (nove estudos - 22%), resultado estatisticamente significativo (OR = 3,70; IC95%: 1,46-9,35; $P < 0,05$). Essas diferenças persistiram mesmo após ajuste para as características basais dos estudos. Possíveis explicações para tal podem ser: mais recursos levam a maior adesão a tratamento e, conseqüentemente, maior eficácia; ou pelo viés de publicação. O ajuste para este viés produziu menores resultados nos estudos da indústria, aproximando-os dos resultados provenientes de estudos independentes.

Bupropiona

Comparações com placebo

Em revisão sistemática e metanálise³⁰, estudos com bupropiona mostraram que ela superou os controles em três meses (OR = 2,13; IC95%: 1,72-2,64) e um ano (12 ensaios; OR = 1,56; IC95%: 1,10-2,21; $P = 0,01$). Em dois estudos que compararam bupropiona versus nicotina em um ano, a razão de chance foi 1,14 (IC95%: 0,20-6,42).

A falta de resultados de longo prazo dos medicamentos antitabagismo sobre a abstenção do fumo fez com que se desenvolvesse forma de liberação prolongada de bupropiona.

Estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo⁴³ avaliou o efeito dessa forma de bupropiona (300 mg/dia), administrada por sete semanas em combinação com aconselhamento a 707 fumantes. O acompanhamento foi feito por um ano. Medidas em sete semanas e 12 meses mostraram que bupropiona superou o placebo quanto à cessação do fumo ($P < 0,001$ em sete semanas e $P = 0,002$ em um ano). Houve poucas alterações relativamente aos sintomas de abstinência. Os efeitos adversos preponderaram em bupropiona em comparação a placebo (insônia 24% vs. 15%; xerostomia 13% vs. 5%).

Outro ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo⁴⁴ avaliou a eficácia e a segurança da bupropiona de liberação prolongada (150 mg, duas vezes ao dia) sobre a abstenção do fumo, quando administrada por 12 semanas em dependentes de tabaco. Todos os pacientes receberam intervenção comportamental. A prevalência de abstenção por sete dias não diferiu entre bupropiona e placebo ao término do tratamento (53,1% versus 46,4%; OR = 1,3; $P = 0,301$), bem como nas semanas 24 e 52. A abstenção prolongada e continuada não diferiu nas semanas 12, 24 e 52. No entanto, o medicamento diminuiu significativamente a necessidade urgente de fumar e o ganho de peso no período de tratamento.

Comparação com outros fármacos

Ensaio clínico de fase III⁴⁵, randomizado, duplo-cego, em paralelo e controlado por placebo e tratamento ativo avaliou eficácia e segurança de vareniclina sobre a cessação do fumo, em comparação a placebo e bupropiona de liberação sustentada. O tratamento durou 12 semanas. O estudo teve seguimento de 40 semanas. Entre semanas nove e 12, as taxas de abstenção foram de 44% para vareniclina vs. 17,7% para placebo ($P < 0,001$) e vs. 29,5% para bupropiona ($P < 0,001$). Bupropiona também superou o placebo ($P < 0,001$). Da semana 9 até a 24, as taxas de abstenção contínua foram 21,9% para vareniclina vs. 8,4% para placebo ($P < 0,001$) e vs. 16,1% para bupropiona ($P = 0,057$). Vareniclina reduziu a necessidade urgente de fumar, os sintomas de abstinência e a satisfação produzida pelo fumo nos que não se abstiveram durante o estudo. Os efeitos adversos mais comuns foram náusea e insônia.

Em revisão Cochrane⁴⁶ sobre antidepressivos como medicamentos antitabagismo, os resultados conjuntos de três estudos que comparam bupropiona a vareniclina mostraram menores razões de chance para cessar o fumo com bupropiona (OR = 0,60; IC95%: 0,46-0,78). Bupropiona associa-se a risco de convulsões (1 em 1000). Não se comprovou a associação com aumento de risco de suicídio.

Vareniclina

O tartarato de vareniclina é agonista parcial e seletivo do receptor nicotínico de acetilcolina, apresentando-se como novo medicamento antitabagismo. Ao estimular tais receptores, imita os efeitos da nicotina e reduz a vontade de fumar. Ao mesmo tempo, ao ocupar parcialmente os receptores, toma o lugar da nicotina, antagonizando-a, o que ajuda a reduzir o efeito do prazer ligado ao tabagismo em pessoas que não resistem e fumam cigarros durante o tratamento. O medicamento tem introdução recente no Brasil. As primeiras publicações de estudos com vareniclina surgiram em 2006, prosseguindo a investigação.

Comparações com placebo

Ensaio clínico randomizado e controlado por placebo⁴⁷ avaliou eficácia, segurança e tolerabilidade de esquemas de diferentes doses progressivas (titulação) ou fixas de vareniclina na promoção da cessação do fumo. O tratamento foi feito por 12 semanas e o seguimento perdurou por 40 semanas. Vareniclina foi significativamente superior ao placebo em todas as medidas e com as diferentes doses. Náusea foi o efeito adverso mais observado, ocorrendo menos no esquema de doses tituladas do que no de doses fixas.

Em revisão sistemática³⁰, vareniclina foi superior a placebo em um ano (4 estudos; OR = 2,96; IC95%: 2,12-4,12; $P \leq 0,0001$) e em três meses (OR = 3,75; IC95%: 2,65-5,30).

Revisão sistemática Cochrane⁴⁸ de seis estudos que compararam vareniclina a placebo ($n = 4924$ participantes, 2451 usando vareniclina) evidenciou a superioridade do fármaco na abstenção do tabagismo por 12 meses (OR = 3,22; IC95%: 2,43-4,27).

Vareniclina (1 mg, duas vezes ao dia) foi comparada a placebo em estudo de fase III quanto a prevenção de recaídas após cessação do fumo, conseqüente ao tratamento por 12 semanas realizado em 1927 fumantes. Para avaliar o benefício prolongado, o seguimento se fez até 52 semanas após o início do tratamento. A taxa de abstenção do fumo foi maior no grupo de vareniclina do que no grupo placebo entre semanas 13 a 24 (70,5% vs 49,6%; OR = 2,48; IC95%: 1,95-3,16; $P < 0,001$) e entre semanas 13 a 52 (43,6% vs 36,9%; OR = 1,34; IC95%: 1,06-1,69; $P = 0,02$). Não houve diferença entre os grupos quando a efeitos adversos⁴⁹.

Comparações com bupropiona

Revisão sistemática Cochrane⁴⁸ incluiu também estudos que compararam vareniclina versus bupropiona, mostrando razão de chance de 1,66 (IC95%: 1,28-2,16), o que comprova o benefício por longo prazo.

Outra publicação do Grupo de Estudo Fase III de vareniclina⁵⁰ que comparou vareniclina (1 mg, duas vezes ao dia) a placebo e bupropiona de liberação sustentada (150 mg, duas vezes ao dia), administrados a 1027 adultos fumantes por 12 semanas, junto com sessão semanal de aconselhamento breve relatou que nas quatro últimas semanas do tratamento (semanas 9 a 12), 43,9% dos participantes do grupo vareniclina cessaram completamente de fumar comparativamente a 29,8% dos do grupo bupropiona (OR = 1,90; IC95%: 1,38-2,62; $P < 0,01$). No período entre 9 e 24 semanas, 29,7% dos que receberam vareniclina continuavam abstinidos comparados a 20,2% dos participantes do grupo bupropiona (OR = 1,69; IC95%: 1,19-2,42; $P = 0,003$). Entre as semanas 9 a 52, 23% dos participantes do grupo vareniclina ainda permaneciam sem fumar em comparação a 14,6% dos do grupo bupropiona (OR = 1,77; IC95%: 1,19-2,63; $P = 0,004$). O tratamento foi descontinuado devido a efeitos adversos em 10,5% e 12,6%,

respectivamente nos que receberam vareniclina e bupropiona. Vareniclina induziu náusea em 101 participantes (29,4%). Logo, vareniclina supera bupropiona na cessação do fumo por curto e longo prazo.

Antidepressores

Supõe-se que antidepressivos possam auxiliar na cessação do fumo porque a abstinência de nicotina produza sintomas depressivos ou precipite um episódio de depressão maior. Outra hipótese é de que nicotina tenha efeito antidepressor mantido durante o fumo, e que antidepressivos possam substituí-la. Alguns antidepressivos podem atuar em vias neurais associadas à dependência de nicotina, por exemplo, bloqueando receptores de nicotina, independentemente dos efeitos antidepressivos.

Revisão sistemática Cochrane⁴⁶ de 53 estudos analisou os efeitos de bupropiona (40 estudos), doxepina, fluoxetina, imipramina, moclobemida, nortriptilina (oito estudos), paroxetina, sertralina e venlafaxina em comparação a placebo ou outras terapias, pelo menos por seis meses, sobre cessação de fumo, prevenção de recaídas e redução de consumo de cigarros. Quando usadas isoladamente, bupropiona (31 estudos) e nortriptilina (quatro ensaios) dobraram as razões de chance de cessação de fumar, mostrando eficácia similar à de nicotina. Sua combinação com nicotina não evidenciou benefício terapêutico adicional. Três estudos com terapia de longo prazo com bupropiona não preveniram a recidiva após a cessação inicial de fumar. Em quatro estudos com fluoxetina, um com sertralina, um com paroxetina, um com inibidor da MAO e um com venlafaxina não se evidenciaram benefícios significativos nem efeitos de longo prazo. Efeitos adversos com bupropiona e nortriptilina foram raros e não condicionaram interrupção do tratamento.

Rimonabanto

Rimonabanto é antagonista seletivo de receptor endocanabinóide CB1 cujos potenciais efeitos sobre a cessação do fumo foram anunciados em 2004. Em revisão na *Medline* não se encontrou nenhum ensaio clínico randomizado para esta indicação.

Conclusões

- Todo o esforço mundial no sentido de legislar sobre a proibição do tabagismo em ambientes fechados é extremamente válido quando se consideram as conseqüências do fumo passivo.
- Medidas não-medicamentosas são coadjuvantes, apontando-se melhores resultados com exercício e aconselhamento comportamental.
- Terapia substitutiva com nicotina, bupropiona e vareniclina demonstraram benefício terapêutico sobre a cessação de fumar em curto prazo (aproximadamente três meses).
- Vareniclina, medicamento com menos tempo de investigação, aparentemente tem efeito mais prolongado, em comparação a bupropiona.
- Os demais fármacos se mostraram menos eficazes como medidas antitabagismo.
- O tratamento com rimonabanto está ainda sob investigação.

Referências Bibliográficas

1. World Health Organization. WHO Framework Convention on Tobacco Control. Geneva: WHO, 2007. 42 p. Disponível em: <http://www.who.int/tobacco/framework/download/en/index.html>
2. World Health Organization. Institute for Global Tobacco Control, Johns Hopkins School of Public Health. Women and the Tobacco Epidemic. Challenges for the 21st Century. Geneva: WHO, 2001. 234 p. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_NMH_TFI_01.1.pdf
3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. *Inquérito Domiciliar sobre comportamentos de risco e morbidade referida de doenças e agravos não transmissíveis: Brasil, 15 capitais e distrito Federal, 2002-2003*. Rio de Janeiro: INCA, 2004. 186 p. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/inquerito/docs/completa.pdf>
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Vigescola. Vigilância de tabagismo em escolares. Dados e fatos de 12 capitais brasileiras. V. 1 Rio de Janeiro: INCA, 2004. 32 p. Disponível em: http://www.inca.gov.br/vigescola/docs/vigescola_completo.pdf

5. Warren CW, Jones NR, Eriksen MP, Asma S; Global Tobacco Surveillance System (GTSS) collaborative group. Patterns of global tobacco use in young people and implications for future chronic disease burden in adults. *Lancet* 2006; 367(9512): 749-753.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Exposure to secondhand smoke among students aged 13-15 years-worldwide, 2000-2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007; 56(20): 497-500.
7. World Health Organization. Smoke-Free Environments. Disponível em: <http://www.who.int/tobacco/communications/events/wntd/2007/en/index.html>
8. World Health Organization. Policy recommendations on protection from exposure to second-hand tobacco smoke. Geneva: WHO, 2007. 56 p. Disponível em: http://www.who.int/tobacco/resources/publications/wntd/2007/pol_recommendations/en/index.html
9. Keskinoglu R, Cimrin D, Aksakoglu G. The Impact of Passive Smoking on the Development of Lower Respiratory Tract Infections in Children. *J Trop Pediatr* 2007 May 21; [Epub ahead of print]
10. Thomson NC. The role of environmental tobacco smoke in the origins and progression of asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007; 7(4): 303-309.

11. Hawkes CH. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis: a meta-analysis. *Mult Scler* 2007; 13(5): 610-615.
12. Bates MN, Khalakdina A, Pai M, Chang L, Lessa F, Smith KR. Risk of tuberculosis from exposure to tobacco smoke: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2007; 167(4): 335-342.
13. Fantuzzi G, Aggazzotti G, Righi E, Facchinetti F, Bertucci E, Kanitz S, Barbone F, Sansebastiano G, Battaglia MA, Leoni V, Fabiani L, Triassi M, Sciaccia S. Preterm delivery and exposure to active and passive smoking during pregnancy: a case-control study from Italy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007; 21(3): 194-200.
14. WHO Media Centre. Only 100% smoke-free environments adequately protect from dangers of second-hand smoke. New WHO policy recommendations point to extensive evidence. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2007/pr26/en/index.html>
15. World Health Organization. World No Tobacco Day 2007. Disponível em: <http://www.who.int/tobacco/communications/events/wntd/2007/en/index.html>
16. Koh HK, Joossens LX, Connolly GN. Making Smoking History Worldwide. *N Engl J Med* 2007; 356 (15): 1496-1498.
17. INCA. Programa de Controle do Tabagismo e Outros Fatores de Risco de Câncer. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/tabagismo/frameset.asp?item=programa&link=introducao.htm>
18. Moher M, Hey K, Lancaster T. Workplace interventions for smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
19. Grimshaw GM, Stanton A. Tobacco cessation interventions for young people (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
20. Lumley J, Oliver SS, Chamberlain C, Oakley L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância (CONPREV). *Abordagem e tratamento do fumante – Consenso 2001*. Rio de Janeiro: INCA, 2001. 38 p.
22. Cropley M, Ussher M, Charitou E. Acute effects of a guided relaxation routine (body scan) on tobacco withdrawal symptoms and cravings in abstinent smokers. *Addiction* 2007; 102(6): 989-993.
23. Daniel JZ, Cropley M, Fife-Schaw C. The effect of exercise in reducing desire to smoke and cigarette withdrawal symptoms is not caused by distraction. *Addiction* 2006; 101(8): 1187-1192.
24. Taylor AH, Ussher MH, Faulkner G. The acute effects of exercise on cigarette cravings, withdrawal symptoms, affect and smoking behaviour: a systematic review. *Addiction* 2007; 102(4): 534-543.
25. Prapavessis H, Cameron L, Baldi JC, Robinson S, Borrie K, Harper T, Grove JR. The effects of exercise and nicotine replacement therapy on smoking rates in women. *Addict Behav* 2007; 32 (7): 1416-1432.
26. Abbot NC, Stead LF, White AR, Barnes J. Hypnotherapy for smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
27. Thomas RE, Baker P, Lorenzetti D. Family-based programmes for preventing smoking by children and adolescents (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
28. Uyar M, Filiz A, Bayram N, Elbek O, Herken H, Topcu A, Dikensoy O, Ekinçi E. A randomized trial of smoking cessation. Medication versus motivation. *Saudi Med J* 2007; 28(6): 922-926.
29. Siu EC, Tyndale RF. Non-nicotinic therapies for smoking cessation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2007; 47: 541-564.
30. Wu P, Wilson K, Dimoulas P, Mills EJ. Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2006; 6: 300.
31. Reid RD, Quinlan B, Riley DL, Pipe AL. Smoking cessation: lessons learned from clinical trial evidence. *Curr Opin Cardiol* 2007; 22(4): 280-285.
32. Frishman WH. Smoking cessation pharmacotherapy--nicotine and non-nicotine preparations. *Prev Cardiol* 2007; 10 (Suppl 1):10-22.
33. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. *Relação de Medicamentos Essenciais. RENAME*. 4 ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006. 286 p.
34. Rosemberg J. *Nicotina. Droga Universal*. São Paulo: Secretaria da Saúde do Estado de São Paulo, 2003. 240 p. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/tabagismo/publicacoes/nicotina.pdf>
35. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
36. Etter JF, Laszlo E. Postintervention effect of nicotine replacement therapy for smoking reduction: a randomized trial with a 5-year follow-up. *J Clin Psychopharmacol* 2007; 27 (2): 151-155.
37. Ebbert JO, Dale LC, Patten CA, Croghan IT, Schroeder DR, Moyer TP, Hurt RD. Effect of high-dose nicotine patch therapy on tobacco withdrawal symptoms among smokeless tobacco users. *Nicotine Tob Res* 2007;9(1):43-52.
38. Hajek P, McRobbie H, Gillison F. Dependence potential of nicotine replacement treatments: effects of product type, patient characteristics, and cost to user. *Prev Med* 2007; 44 (3): 230-234.
39. Moolchan ET, Robinson ML, Ernst M, Cadet JL, Pickworth WB, Heishman SJ, Schroeder JR. Safety and efficacy of the nicotine patch and gum for the treatment of adolescent tobacco addiction. *Pediatrics* 2005; 115(4): e407-e414.
40. Glover ED, Laffin MT, Schuh KJ, Schuh LM, Nides M, Christen AG, Glover PN, Strnad JV. A randomized, controlled trial to assess the efficacy and safety of a transdermal delivery system of nicotine/mecamylamine in cigarette smokers. *Addiction* 2007; 102(5): 795-802.
41. Rohsenow DJ, Monti PM, Hutchison KE, Swift RM, MacKinnon SV, Sirota AD, Kaplan GB. High-dose transdermal nicotine and naltrexone: effects on nicotine withdrawal, urges, smoking, and effects of smoking. *Exp Clin Psychopharmacol* 2007; 15 (1): 81-92.
42. Etter JF, Burri M, Stapleton J. The impact of pharmaceutical company funding on results of randomized trials of nicotine replacement therapy for smoking cessation: a meta-analysis. *Addiction* 2007; 102(5): 815-822.
43. Tønnesen P, Tonstad S, Hjalmarson A, Leborgy F, Van Spiegel PI, Hider A, Sweet R, Townsend J. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, 1-year study of bupropion SR for smoking cessation. *J Intern Med* 2003; 254 (2): 184-192.
44. Dale LC, Ebbert JO, Glover ED, Croghan IT, Schroeder DR, Severson HH, Hurt RD. Bupropion SR for the treatment of smokeless tobacco use. *Drug Alcohol Depend* 2007 Mar 10; [Epub ahead of print]
45. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, Watsky EJ, Gong J, Williams KE, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296 (1): 47-55.
46. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
47. Oncken C, Gonzales D, Nides M, Rennard S, Watsky E, Billing CB, Anziano R, Reeves K. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. *Arch Intern Med* 2006; 166(15): 1571-1577.
48. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2007. Oxford: Update Software.
49. Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296 (1): 64-71.
50. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, Billing CB, Gong J, Reeves KR; Varenicline Phase 3 Study Group. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296 (1): 56-63.

Vol. 4, Nº 5 - Como manejar a insônia em idosos: riscos e benefícios

© Organização Pan-Americana da Saúde/ Organização Mundial da Saúde - Brasil, 2007. Todos os direitos reservados.

É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que seja citada a fonte e não seja para venda ou qualquer fim comercial.

As opiniões expressas no documento por autores denominados são de sua inteira responsabilidade.

Endereço: OPAS/OMS, SEN lote 19
Brasília – DF, CEP 70800-400

Site: <http://www.opas.org.br/medicamentos>
E-mail: webmaster.hse@bra-ops-oms.org

Uso Racional de Medicamentos: Temas Seleccionados é uma publicação da Unidade Técnica de Medicamentos e Tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde/ Organização Mundial da Saúde – Representação do Brasil e do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde.

Representantes institucionais:

James Fitzgerald: Coordenador da Unidade Técnica de Medicamentos e Tecnologia. OPAS/OMS.
Manoel Roberto da Cruz Santos: Diretor do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Ministério da Saúde.

Coordenação da publicação:

Orenzio Soler (OPAS/OMS). **Texto e pesquisa:** Lenita Wannmacher (UPF-RS/Membro Efetivo do Comitê de Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da OMS). **Revisão de Texto:** Adriana Maria Parreiras Marques (OPAS/OMS). **Consultor de Comunicação:** Carlos Wilson de Andrade Filho (OPAS/OMS). **Normalização:** Centro de Documentação – CEDOC (OPAS/OMS). **Conselho Editorial:** Adriana Mitsue Ivama (ANVISA); Cláudia Garcia Serpa Osório de Castro (NAF/ENSP/FIOCRUZ); Fabíola Sulpino Vieira (DAF/SCTIE/MS); Rogério Hoefler (CEBRIM). **Layout e Diagramação:** Grifo Design Ltda.

Este Boletim é direcionado aos profissionais de saúde, com linguagem simplificada, de fácil compreensão. Representa a opinião de quem capta a informação em sólidas e éticas pesquisas disponíveis, analisa e interpreta criticamente seus resultados e determina sua aplicabilidade e relevância clínica no contexto nacional. Tal opinião se guia pela hierarquia da evidência, internacionalmente estabelecida e aceita. Assim, revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos de muito bom padrão metodológico são mais considerados que estudos quase-experimentais, estes, mais do que estudos observacionais (coortes, estudos de casos e controles, estudos transversais), e ainda estes, mais do que a opinião de especialistas (consensos, diretrizes, séries e relatos de casos). É pela validade metodológica das publicações que se fazem diferentes graus de recomendação de condutas.



Organização Pan-Americana da Saúde
Escritório Regional para as Américas da Organização Mundial da Saúde

Ministério da Saúde ISSN 1810-0791