

EDITOR CONVIDADO/GUEST EDITOR: H LUZ RODRIGUES

# Qual a contribuição da farmacoterapia na cessação tabágica?

## Which contribution can pharmacotherapy provide to the smoking cessation?

H LUZ RODRIGUES\*

---

\* Professor de Farmacologia da Faculdade de Medicina de Lisboa

Recebido para publicação: 02.04.19

### RESUMO

A contribuição dos Portugueses para a divulgação do tabaco no mundo ocorreu no século XVI. Às folhas desta planta originária da América foram atribuídas propriedades curativas pelo médico espanhol Nicolas Monardes. Só em meados do século XX foi possível demonstrar a actividade patogénica do tabaco. Desde então, têm-se multiplicado as evidências da sua nocividade em múltiplas patologias, particularmente cardiovascular e pulmonar. A relativa aceitabilidade social do tabaco em alguns países, como Portugal, e a dependência que lhe está associada limitam a luta antitabágica. Os custos do tabaco, económicos e para a saúde, têm levado à formulação de diversas recomendações com o objectivo de tratar esta dependência. As grandes orientações destas recomendações passam pela necessária sensibilização e motivação dos fumadores para a cessação tabágica, e pela administração de meios farmacoterapêuticos eficazes adjuvantes da abstinência ao tabaco. Este trabalho aborda a problemática da utilização destes fármacos, em particular a terapêutica de substituição da nicotina e a bupropiona, e relembra a necessidade de implementar uma política de saúde vocacionada para a prevenção primária.

REV PORT PNEUMOL 2002; VIII (2):

**Palavras-chave:** Tabaco; dependência da nicotina; mentol; farmacogenética; cessação tabágica; farmacoterapia; recomendações terapêuticas; terapêutica de substituição da nicotina; bupropiona

## ABSTRACT

In the XVI century the Portuguese have contributed to the introduction of tobacco in the world. The tobacco plant came from America and its therapeutic properties were attributed to the leaves by a Spanish physician. The pathogenic effects of tobacco were shown only in the middle of the XX century. Since then many reports have demonstrated the harmful role of tobacco in several diseases, particularly in cardiovascular and pulmonary areas. The still existing relatively good social acceptability of tobacco in some countries, namely Portugal, and the associated dependence have limited the fight against smoking. The concerns related to the health and economic costs associated to tobacco consumption led to the formulation of several guidelines addressing the treatment of tobacco dependence. Such guidelines are aimed to sensitise and motivate the smokers to the smoking cessation, and to recommend effective medicinal products which may help in the tobacco abstinence. The objective of this paper is to describe and explore the use of these drugs, in particular nicotine replacement therapy and bupropion, and to remind the need to implement a health policy directed to the primary prevention of tobacco consumption.

REV PORT PNEUMOL 2002; VIII (2):

**Key-words:** Tobacco smoke; nicotine dependence; menthol; pharmacogenetics; smoking cessation; drug therapy; clinical guidelines; nicotine replacement therapy; bupropion.

## VARSOVIA 2002 – EUROPA SEM TABACO

Em 19 de Fevereiro de 2002, os ministros e representantes dos Estados participantes na Conferência Ministerial Europeia da Organização Mundial de Saúde para uma Europa Livre de Tabaco reunidos em Varsóvia, adoptaram por unanimidade uma declaração em que consideram o controlo do tabaco uma prioridade de Saúde Pública e recomendaram a necessidade de tomar medidas efectivas (Quadro I) para combater a epidemia do tabaco<sup>1</sup>.

### QUADRO I

Declaração de Varsóvia – medidas propostas para a redução do tabagismo na Europa

1.	Aumento dos impostos
2.	Proibir a publicidade, os patrocínios e a promoção
3.	Protecção da exposição involuntária ao fumo do tabaco em lugares públicos e de trabalho
4.	Acessibilidade às medidas de interrupção tabágica
5.	Controlo rigoroso do contrabando

(Warsaw Declaration for a Tobacco Free Europe – 19 Fevereiro 2002)

Não é esta a primeira vez que a Europa tenta desenvolver uma estratégia articulada para combater o tabaco. Os obstáculos têm origem ao mais elevado nível, devido, em parte, à acção da indústria tabaqueira europeia, conforme foi recentemente denunciado no *Lancet*<sup>2</sup>. Este é o quarto plano de acção europeu anti-tabágico desde 1987. A redução dos hábitos tabágicos tem sido muito lenta. Por exemplo, no Reino Unido<sup>1</sup> a prevalência de fumadores e fumadoras era, em 1962, de 58 e 43%, respectivamente, mantendo-se estes valores até ao começo dos anos 70, altura em que se iniciou uma paulatina redução até aos anos 90 para valores de 28 e 27% para o sexo masculino e feminino, respectivamente. Desde então, não se tem observado uma redução da prevalência dos fumadores. Nos EUA a prevalência de adultos fumadores também tem vindo a decrescer, situando-se em 1997 em 23,2% para os homens e 21,3% para as mulheres<sup>4</sup>. Relativamente a 1990<sup>5</sup>, observou-se uma redução da prevalência em 4,9% para os homens e em 2,2% para as mulheres. No entanto, a prevalência entre os diferentes Estados varia substancialmente, sendo de 13,7% em Utah e de 30,8% em Kentucky. O Estado da Califórnia, para o qual a *California Medical*

*Association* propôs recentemente a proibição de fumar antes dos 21 anos<sup>6</sup> registou uma prevalência de adultos fumadores de 18,4%.

Enquanto a prevalência de fumadores tem vindo a diminuir nos EUA e nos países desenvolvidos nas duas últimas décadas, nos países em desenvolvimento tem aumentado. Estima-se que o número de fumadores no mundo seja de 1,1 bilião. A luta antitabágica nos países desenvolvidos pode levar a uma redução dos fumadores para 15% em 2025<sup>7</sup>.

Em Portugal continental, um estudo realizado em 1998/99 pelo Observatório Nacional de Saúde refere que 19,2% da população inquirida com mais de 10 anos de idade era fumadora actual, sendo 30,5% do sexo masculino e 8,9% do sexo feminino<sup>8</sup>. A percentagem de grandes fumadores (20 ou mais cigarros por dia) foi de 9,9%, sendo 17,7% homens e 2,9% mulheres. O grupo etário de 25-44 anos foi o que registou maior percentagem de grandes fumadores (19%). Relativamente aos ex-fumadores, 1,3% dos inquiridos referiu ter deixado de fumar nos últimos dois anos, sendo 1,8% homens e 0,7% mulheres.

## CONTRIBUTO DOS IBÉRICOS PARA A DIVULGAÇÃO DO TABACO

A introdução do tabaco na Europa no século XVI deveu-se a Cristóvão Colombo e/ou aos navegadores portugueses após a descoberta do Brasil. Diz-se que Damião de Góis em 1559 teria mostrado a planta do tabaco ao embaixador de França em Portugal, Jean Nicot de Villemain, que teria enviado pó de tabaco a Catarina de Médicis, rainha de França, que padecia de cefaleias. Jean Nicot tem o seu nome ligado à planta do tabaco, através do botânico sueco Carolus Linnaeus (1753) que a designou por *Nicotiana*, e descreveu duas espécies *Nicotiana tabacum* e *Nicotiana rustica*.

Um médico espanhol, Nicolas Monardes, popularizou a utilização do tabaco descrevendo com entusiasmo os seus poderes terapêuticos na parte dois (*Dos Libros*) do seu livro intitulado *Historia Medicinal de las cosas que se traem de nuestras Indias Occidentales* (1574)<sup>9</sup>

Monardes vivia em Sevilha, o centro do comércio espanhol com o Novo Mundo, e nunca visitou à América. Ao invés de Garcia de Orta que viajou pela Índia e descreveu muitos dos efeitos terapêuticos das plantas cultivadas nos seus jardins de Goa e Bombaim, Monardes desenvolveu um jardim botânico em Sevilha. No *Dos Libros*, Monardes considerou que o tabaco podia curar 36 doenças, entre as quais feridas, frieiras, vermes, dores de dentes, da cabeça e das articulações, halitose, queda de unhas, trismo, carbúnculos, dissolução de obstruções gástricas, litíase renal e cansaço. Monardes utilizou a teoria clássica das qualidades para explicar, tal como o fez para outras plantas, que a excelência dos poderes maravilhosos do tabaco se devia às suas qualidades secas e quentes. A importância do *Dos Libros* na divulgação das propriedades curativas do tabaco está patente na sua tradução para seis línguas (nomeadamente, italiano, inglês, francês, alemão e latim) e nas suas 48 edições. A conversão do resto do mundo ao uso do tabaco deveu-se aos Portugueses, como grandes senhores do comércio internacional na época. Fora das Américas, a primeira planta do tabaco foi cultivada em Portugal, no ano de 1512<sup>10</sup>. Em 1548, os Portugueses cultivaram no Brasil tabaco para exportação, 66 anos antes dos ingleses desenvolverem plantações semelhantes na sua colónia na Virgínia (1614). Os Portugueses introduziram o tabaco em grande parte da Europa, como França e Itália, e, através dos seus navegadores e comerciantes, em lugares longínquos como a Turquia, África, Índia, Japão e China. A introdução do tabaco junto dos árabes pelos portugueses é testemunhado pela palavra com que aqueles designam o tabaco: *bortugal*<sup>10</sup>.

Existe controvérsia se Portugal terá sido responsável pela introdução do tabaco em Inglaterra. O aparecimento do tabaco sobre a forma do cachimbo, de forma semelhante aos índios da Virgínia, e a maior utilização de rapé pelos portugueses, com conversão posterior ao fumo do tabaco, leva a admitir que o hábito do tabaco em Inglaterra foi trazido da América pelo corsário Sir Francis Drake em 1572<sup>11</sup>.

A primeira grande contestação ao tabaco foi provavelmente desferida por um monarca inglês, James I, quando na sua *counterblaste to tobacco* (1604) afirmou que o tabaco é um hábito repugnante para os olhos, detestável para o nariz, nocivo para o cérebro, perigoso para os pulmões, e o seu fumo negro e

*fedorento assemelha-se ao horrível fumo tenebroso dum mina sem fundo.* Os médicos ingleses contestaram os pontos de vista do rei e protestaram sem êxito pela utilização do tabaco sem prescrição, promovendo um debate no *Royal College of Physicians*, onde muitos dos seus membros durante a reunião fumaram acintosamente cachimbo. Este monarca inglês foi o primeiro governante a taxar fortemente com impostos o tabaco.

Entretanto, o tabaco continuou a popularizar-se. Em 1614, Filipe II de Espanha estabelece Sevilha como centro mundial do tabaco, produzindo e exportando charutos. Iniciou-se aqui o uso dos cigarros, quando os pedintes passaram a enrolar os restos dos charutos fumados pelos nobres e pelos burgueses em papel.

No século XX, as duas grandes guerras<sup>12</sup> contribuíram para o aumento exponencial do consumo de cigarros, quando o tabaco foi incluído nas rações de combate. Em Portugal, também durante a guerra colonial nos anos 1960 e 1970, os cigarros fizeram parte das lembranças com que eram presenteados os soldados quando partiam para o ultramar.

Em 1925, a Philip Morris' Marlboro elege como alvo preferencial da sua publicidade as mulheres. Até 1920, as mulheres fumadoras eram consideradas de duvidosa reputação. Questionando este preconceito, aquela tabaqueira pergunta: *Em que é que o tabaco pode contribuir mais para a reputação da mulher que a cor do seu cabelo?* Campanhas publicitárias como esta associadas à alteração do papel da mulher na sociedade conduziram a que o cigarro, uma dependência reconhecida, se tornasse ironicamente o símbolo da independência para a mulher.

Em 1943, a Philip Morris lança um anúncio nos jornais dos Estados Unidos em que se lia: *Não fumar é um conselho difícil para doentes que fumam. Podemos sugerir-vos "Fumar Philip Morris?". Os testes mostraram que três em quatro fumadores melhoram da tosse ao mudarem para Philip Morris. Porque não comprova você mesmo estes resultados?*

Contemporânea com esta escalada da indústria tabaqueira, surgiam relatórios questionando os efeitos do tabaco na saúde e apontando uma associação com o cancro do pulmão. O primeiro estudo epidemiológico de grandes dimensões relatando esta associação foi publicado no *British Medical Journal* em 1950 em que 99,5% dos 1357 homens com cancro do pulmão eram fumadores<sup>13</sup>. Doze anos depois (1962) foi publicado o primeiro relatório *Smoking and Health* do *Royal College of Physicians* com as seguintes recomendações: deve ser restringida a publicidade ao tabaco, os impostos sobre o tabaco devem ser aumentados, as vendas de cigarros a crianças devem ser restringidas, bem como fumar em lugares públicos, e deve ser dada maior informação sobre conteúdo em alcatrão/nicotina dos cigarros. A extensa publicitação destas recomendações deve ter contribuído para a queda das vendas de cigarros pela primeira vez numa década.

## OS CUSTOS HUMANOS DO TABACO

Dos mais de 2 milhões de mortos registados nos EUA em 1990, metade ocorreu de causas evitáveis. O tabaco contribui com cerca de 420000 destas mortes (19%)<sup>14</sup>, pelo que é considerado como a maior causa de morte prematura e evitável.

A contribuição do tabaco para a morbilidade e mortalidade resulta da sua ampla actividade patológica sendo reconhecido como um dos factores da doença neoplásica, cardiovascular, pulmonar e obstétrica.

Para além de ser responsável por mais de 85% dos cancros do pulmão, o tabaco está também associado com os cancros da boca, faringe, laringe, esófago, estômago, pâncreas, colo uterino, rim, uretero e bexiga, contribuindo para cerca de 30% de mortes por cancro<sup>15</sup>. O efeito nocivo do tabaco nos fumadores estende-se também aos que privam com eles. O risco de cancro do pulmão numa mulher não fumadora aumenta 24% se viver com um fumador<sup>16</sup>.

A relação do tabaco com a doença coronária foi pela primeira vez relatada pela *Mayo Clinic* em 1940<sup>ii</sup>. Desde então, tem aumentado a evidência de que o tabaco aumenta o risco de doença cardiovascular, incluindo o acidente vascular cerebral, a morte súbita, a doença vascular periférica e o aneurisma da aorta<sup>5</sup>. A análise de 19 estudos epidemiológicos mostrou que as pessoas não fumadoras que coabitam com um fumador têm um

risco de 30% de doença cardíaca isquémica, correspondendo a metade do risco de um fumador de vinte cigarros por dia<sup>18</sup>.

O tabaco é um factor patogénico relevante em duas grandes patologias pulmonares: a bronquite crónica e o enfisema. A forte componente inflamatória associada a estas patologias nos fumadores serviu de fundamento a McCusker<sup>19</sup> para considerar o tabaco como o grande responsável pela doença inflamatória crónica das vias aéreas inferiores. As células inflamatórias, como os neutrófilos e os monócitos, induzem lesão tecidual pela acção das enzimas que lhe estão associadas. Além disso, observa-se uma lesão oxidativa provocada pelas células inflamatórias e pelos oxidantes do fumo. A demonstração de elevados níveis de endotoxina bacteriana (lipopolissacarido, LPS) no tabaco, dos quais 1% sobrevive à combustão, sugere que esta substância pode ser uma das muitas substâncias patogénicas do tabaco<sup>20</sup>. A exposição crónica ao LPS bioactivo do fumo do tabaco pode contribuir para a patogénese da bronquite crónica que ocorre em fumadores ou em indivíduos susceptíveis expostos ao fumo do tabaco. A dose de LPS de um maço de cigarros por dia é comparável aos níveis de LPS patogénicos que têm sido determinados nos trabalhadores têxteis do algodão<sup>21</sup>.

Outro aspecto relevante na patogenia do tabaco é a sua contribuição para o aumento de episódios de asma e o aumento da gravidade dos sintomas na asma das crianças<sup>22</sup>. O risco relativo de crianças com asma em mães que fumam foi estimado ser de 1,2 a 2,6<sup>23</sup>. Quando qualquer dos pais fuma, o índice de probabilidade para prevalência da asma na criança foi calculado em 1,37 (IC 95%: 1,15 a 1,64) em 14 estudos caso-controlo, parecendo esta associação ser mais forte em crianças não atópicas<sup>24</sup>. Recentemente, um estudo realizado na Suécia demonstrou que a exposição ambiental ao fumo do tabaco durante a infância está associada com um aumento da prevalência da asma em adultos, especialmente em indivíduos não atópicos<sup>25</sup>.

A relação do tabaco com a susceptibilidade às infecções tem também sido evidenciada. Quer os fumadores quer os indivíduos expostos ao fumo do tabaco apresentam um aumento de infecções meningocócicas<sup>26,27,28</sup> e respiratórias<sup>29</sup>. Em indivíduos imunocompetentes não idosos (entre os 18 e os 64 anos) o risco de doença pneumocócica invasiva apresenta uma relação dose-resposta para o número de cigarros fumados por dia, para o número de embalagens fumadas por ano, e para o tempo desde que deixou de fumar. Este risco é de 51% para os fumadores e de 17% para os fumadores passivos. O risco de doença pneumocócica dos ex-fumadores iguala o dos não fumadores treze anos depois de estes deixarem de fumar<sup>30</sup>.

Também é preocupante o aumento de mulheres fumadoras, igualando-se, em alguns países, aos homens fumadores. Nos últimos trinta anos o aumento de cancro do pulmão nas mulheres americanas foi de 451%, e desde 1987 que este cancro é a primeira causa de morte neoplásica, ultrapassando o cancro da mama<sup>31</sup>.

No contexto do tabaco, três situações associadas à condição hormonal feminina têm sido objecto de análise: a contracepção hormonal, a gravidez e a pós-menopausa. As mulheres que tomam contraceptivos orais e fumam apresentam um maior risco de morte por doença cardiovascular do que as que não fumam ou não tomam a pílula<sup>32</sup>. O tabaco reduz a fertilidade e aumenta a incidência de abortos espontâneos, de placentas prévias e hemorragia durante a gravidez<sup>33</sup>. As fumadoras têm um maior risco de osteoporose pós--menopausa, atribuindo-se este efeito à actividade anti-estrogénica do tabaco<sup>34,35</sup>.

Contrariamente ao referido frequentemente pelos fumadores de charuto, esta forma de consumir tabaco não é uma alternativa segura ao cigarro. A quantidade de alcatrão, monóxido de carbono e amónia produzida pelo charuto é superior à dos cigarros. O alcatrão produzido pelo charuto tem também maior actividade tumorigénica em ratos comparada com a dos cigarros, devido às mais elevadas concentrações de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos<sup>36</sup>. O risco de cancro da cavidade oral e do esófago do charuto e do cigarro são similares<sup>37</sup>. Um homem que fuma três ou mais charutos por dia e refere uma inalação moderada tem um risco de morte por cancro do pulmão igual a dois terços do homem que fuma um maço de cigarros por dia. Importante ainda é a contribuição dos fumadores de charutos para a poluição do ambiente, colocando em risco os familiares e amigos através do fumo passivo. O fumo do charuto comparado com o do cigarro emite vinte vezes mais monóxido de carbono, cinco vezes mais partículas respiráveis e duas vezes a quantidade de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos<sup>36,38</sup>.

De acordo com o grupo de pressão antitabágica do Reino Unido, *Action on smoking and Health*, o custo-efectividade da cessação tabágica é dezassete vezes superior à redução do colesterol pelas estatinas (218-873 £ versus 5400-13300 £ por ano de vida ganho)<sup>39,40</sup>. Esta visão económica da saúde é importante e justifica que a sociedade e as autoridades sanitárias desenvolvam procedimentos para os fumadores abandonarem o tabaco e formulem medidas preventivas para que os jovens não sejam aliciados pelo tabaco. Tratar a dependência do tabaco liberta recursos para outras utilizações de um modo relativamente rápido<sup>41</sup>. Por exemplo, o risco de enfarte do miocárdio ou de AVC cai para metade nos dois primeiros anos após a suspensão tabágica<sup>42</sup>.

## O DISPOSITIVO FORNECEDOR DE DROGA

Segundo Hurt e Robertson<sup>43</sup>, o cigarro é um sofisticado instrumento fornecedor de nicotina que permite que esta seja manipulada fisicamente em termos quantitativos, e quimicamente de forma a assegurar que uma dose activa farmacológica possa ser obtida pelo fumador. A alteração do modo de fumar pelo fumador com consequente controlo da dose de nicotina fornecida torna o cigarro um dos aparelhos tecnologicamente mais sofisticado ministrador de droga. Os fumadores auto-regulam o nível de nicotina para produzirem efeitos desejáveis (relaxamento, aumento da concentração), para evitar efeitos adversos desagradáveis associados com níveis excessivos (tonturas, náuseas) ou para aumentar níveis diminuídos temporariamente (desejo de fumar ou abstinência).

O fumo do tabaco é um aerossol com uma fase gasosa e outra formada por partículas. Para além da nicotina, o tabaco contém mais de 4000 compostos, incluindo o monóxido de carbono, o benzeno, o formaldeído e a acroleína<sup>44,45</sup>. São conhecidos cerca de 63 compostos carcinogéneos, dos quais onze são carcinogéneos humanos<sup>36</sup>.

O papel da nicotina na dependência do tabaco é reconhecido. A nicotina tem acções centrais estimulantes e depressoras. Por um lado, estimula a memória e aumenta as capacidades cognitivas que requerem rapidez, tempo de reacção vigilância, e rendimento, por outro lado induz relaxamento muscular. Os fumadores descrevem o prazer, o despertar e o relaxamento como efeitos positivos do tabaco, e a redução da tensão e da ansiedade como moderador das situações negativas. Doses reduzidas têm um fraco efeito analgésico, enquanto doses maiores provocam tremores que podem levar a convulsões em doses tóxicas<sup>46</sup>.

O mecanismo de acção da nicotina a nível central pode dever-se à activação do núcleo *accumbens*, o sistema de recompensa cerebral, resultando um aumento de dopamina extracelular nesta região<sup>47</sup>. A nicotina também afecta outros sistemas com libertação de opióides endógenos e de glicocorticóides.

A absorção da nicotina é rápida através da pele, das membranas mucosas e dos pulmões. Os seus efeitos no sistema nervoso central após absorção pulmonar demoram apenas sete segundos.

Os baixos níveis plasmáticos de nicotina correlacionam-se nos fumadores com uma urgência em fumar. Alguns fumadores acordam durante a noite para fumar um cigarro que lhes aumente os baixos níveis de nicotina que lhes interrompeu o sono. Assim, os fumadores fumam para adquirir os efeitos recompensadores da nicotina, ou para evitarem a síndrome de abstinência da nicotina, ou mais provavelmente para a combinação dos dois<sup>48</sup>.

Existe evidência para o desenvolvimento de habituação aos efeitos subjectivos da nicotina. Habitualmente os fumadores referem que o primeiro cigarro da manhã é o melhor de todos. Do mesmo modo, os fumadores estreados experimentam náuseas com doses reduzidas de nicotina, enquanto os fumadores habituais podem também sentir náuseas se os níveis de nicotina são acima dos habituais.

A correlação dos níveis plasmáticos de nicotina com o prazer-recompensa do tabaco leva à adaptação do modo e da frequência de fumar dos fumadores com o objectivo de manter os níveis de nicotina de que está dependente. Este efeito tornou-se mais evidente quando as tabaqueiras reduziram os níveis de nicotina por cigarro. Para as tabaqueiras esta redução do teor de nicotina por cigarro também tem limites, pois sabem que ninguém se torna fumador a fumar cigarros sem nicotina.

Embora as tabaqueiras tenham reduzido a nicotina dos cigarros, larga controvérsia tem sido suscitada pela adição de compostos contendo amónia com o objectivo de aumentar o pH. O aumento do pH não altera as quantidades de nicotina inalada, mas provoca maiores níveis plasmáticos de nicotina devido a maior formação de nicotina não protonada, volátil, que atravessa mais facilmente as membranas celulares (a nicotina do fumo alcalino dos charutos é mais facilmente absorvida nos pulmões e na boca devido às concentrações mais elevadas de nicotina neutral). As concentrações mais elevadas de nicotina no sangue parecem provocar uma maior satisfação ao fumador e, conseqüentemente, contribuem para a dependência. As tabaqueiras argumentam de um modo capcioso que a adição de amónia está relacionada com a melhoria das condições do sabor<sup>43</sup>.

Embora os fumadores de cigarros de mentol fumem menos cigarros por dia, apresentam níveis séricos de cotinina, o metabolito da nicotina, mais elevados, assim como de monóxido de carbono<sup>49</sup>. Esta acção parece resultar de um aumento da produção da saliva pelo mentol, com resultante aumento do pH, o que pode contribuir para um aumento da absorção da nicotina, mas não explica o aumento de monóxido de carbono. O aumento destes dois marcadores bioquímicos do fumo do tabaco pode ser explicado no modelo de inalação adoptado pelos fumadores de cigarros de mentol, com aumento do volume por inalação e da frequência de inalações<sup>50</sup>. A sensação de frescura do mentol, resultante da estimulação dos receptores do frio, deve provavelmente contribuir para inalações mais profundas e longas do fumo do cigarro. Para além de este efeito comportamental associado aos fumadores de cigarros de mentol contribuir para uma maior patogenicidade do tabaco, deve ser ainda referido que a combustão do mentol produz compostos carcinogénos, como os benzopirenos<sup>51</sup>.

Os fumadores de charuto apresentam um padrão diferente de dependência. Esta população normalmente começa a fumar na idade adulta, fuma menos frequentemente, consome poucos charutos por dia e inala quantidades mínimas. Estes hábitos tabágicos dos fumadores de charuto não os identifica como não dependente da nicotina ou do tabaco, embora pareçam apresentar uma síndrome de abstinência com menor sintomatologia do que os fumadores de cigarros<sup>36</sup>.

## CONTRIBUIÇÃO DA GENÉTICA PARA A DEPENDÊNCIA E MORBILIDADE

As conseqüências do fumo do tabaco são diferentes entre os distintos grupos étnicos ou raciais<sup>52,53</sup>. Por exemplo, os negros americanos, comparados com os americanos caucasianos têm mais alta incidência e mortalidade de cancro do pulmão, mas uma mais baixa incidência de DPOC<sup>54</sup>. De igual modo, os japoneses são dos grupos étnico-raciais com mais reduzido risco de cancro do pulmão (corrigido para a exposição ao fumo)<sup>55</sup>.

Embora os factores sociais e culturais possam explicar algumas destas disparidades, é importante conhecer os mecanismos biológicos subjacentes que permitem explicar as diferenças no metabolismo dos diversos constituintes do tabaco. A farmacogenética, ao analisar as variações genéticas nas enzimas que metabolizam substâncias endógenas e exógenas, tem contribuído para a melhor compreensão das diferenças biológicas inter-raciais e intra-raciais.

Dos vários constituintes do tabaco, tem sido particularmente visada a nicotina, pois que sendo uma substância psicoactiva induz alterações comportamentais nos fumadores com o objectivo de manterem níveis cerebrais estáveis através da adopção de um procedimento complexo mas altamente regulado.

A cotinina, o metabolito da nicotina, tem servido de marcador do fumo do tabaco devido à sua maior semi-vida (15-20 horas), comparada com a nicotina (1-3 horas). A cotinina é muito efectiva na identificação de fumadores, de não fumadores e de indivíduos expostos passivamente ao fumo do tabaco, e na monitorização dos resultados terapêuticos dos programas de cessação tabágica<sup>56</sup>. A nicotina é convertida principalmente (60-85%) em cotinina por uma enzima, o citocromo P<sub>450</sub> 2A6 (CYP2A6), que evidencia polimorfismo genético<sup>57</sup>.

As variações na actividade desta enzima podem explicar as diferenças étnicas observadas no metabolismo da nicotina. Recentemente, um estudo demonstrou que os americanos de origem chinesa inalam menos nicotina por cigarro, mas metabolizam mais lentamente (25%) a nicotina do que os latinos ou os brancos<sup>58</sup>, o que pode explicar a menor incidência de cancro do pulmão. De modo inverso, os fumadores negros inalam mais nicotina por cigarro do que os brancos, o que pode justificar a mais elevada incidência de cancro do pulmão neste grupo étnico<sup>59</sup>.

Para além de metabolizar a nicotina, o CYP2A6 também está envolvida na metabolização de vários carcinogénicos, alguns dos quais são específicos do cancro do pulmão. Um dos mais potentes pro-carcinogénicos do tabaco activado pelo CYP2A6 é o 4-metilnitrosoami-no-1-piridilo-1-butanona (NNK), cujos metabólitos são desactivados por glucuronidação<sup>60</sup>. As enzimas glucoronil transferases são igualmente importantes na sua capacidade de conjugar e inactivar os compostos carcinogénicos. Um defeito na glucuronidação pode provocar uma maior exposição aos agentes carcinogénicos ou mutagénicos. A desactivação do metabólito NNAL do NNK pela glucuronidação é maior pelos caucasianos do que pelos afro-americanos. Estas observações sugerem diferenças étnico-raciais na glucuronidação que podem afectar o risco de cancro induzido pela NNK.

O mentol inibe o CYP2A6 e as glucoronil transferases. Deste modo, o mentol pode contribuir para o aumento dos níveis plasmáticos da nicotina ao inibir o CYP2A6 responsável pelo seu metabolismo. O mentol não parece alterar o metabolismo do NNK<sup>61</sup>.

As observações descritas sugerem, assim, que os indivíduos que menos metabolizam a nicotina tenderão a fumar menos e a ter menor risco de cancro, como acontece com os americano-chineses, enquanto aqueles que não inactivam os compostos carcinogénicos do tabaco, como os afro-americanos, terão maior risco de cancro.

## APOIO E PERSEVERANÇA NA ABSTINÊNCIA TABÁGICA

Quase todos os fumadores conhecem os efeitos deletérios do tabaco na saúde, mas a maioria subestima a importância destes na sua própria saúde. A contabilidade do fumador é feita de breves balanços: os riscos de uma doença a prazo não ultrapassam a satisfação efémera de um cigarro.

A dependência ao tabaco é influenciada por múltiplas variáveis. A nicotina, só por si, é um estímulo ao reforço. A relação do tabaco com o tempo (ao levantar), as condições (após a refeição ou o café), os eventos (reunião de amigos) e a preparação (do cachimbo) tornam-no parte da rotina da vida diária. O uso do tabaco é um comportamento que se vai aprendendo de forma repetitiva. Em situações de *stress*, de ansiedade ou fome, muitos fumadores fumam mais. Os factores psicológicos contribuem para as dificuldades que os fumadores têm em deixar de fumar. Ao suspender o tabaco, o fumador necessita de aprender novas formas de relacionar-se e de quebrar os antigos padrões comportamentais, num processo progressivo, nem sempre triunfador, em que as tentativas podem passar por um reiniciar do tabaco, até atingir a abstinência. Deste modo, o tabaco deve ser encarado como uma doença crónica que requer uma gestão estratégica a longo prazo, e não como uma situação que se resolve com uma decisão rápida<sup>62</sup>.

Embora mais de 80% dos fumadores expressem a intenção de deixar de fumar, só 35% tentaram parar uma vez no último ano, e menos de 5% conseguem fazê-lo sem ajuda<sup>63</sup>.

A síndrome de abstinência da nicotina (Quadro II) é um dos factores que explica o fracasso de muitos fumadores que tentam deixar de fumar. Quando é iniciada uma tentativa para cessação tabágica os sintomas de abstinência, tais como irritabilidade, sonolência, ansiedade, aumento do apetite, alterações do sono e dificuldade de concentração, atingem intensidade e duração variável, podendo comprometer os resultados terapêuticos. Os sintomas começam algumas horas após o último cigarro, atingem o efeito máximo dois a três dias depois, e gradualmente vão-se atenuando durante semanas ou meses<sup>64</sup>.



**QUADRO II**

Síndrome de abstinência da nicotina <sup>65</sup>		
Sintomas	Duração	Pessoas afectadas
Irritabilidade	< 4 semanas	50%
Impaciência		
Hostilidade		
Disforia ou depressão	< 4 semanas	60%
↓ concentração	< 2 semanas	60%
↑ Apetite	> 10 semanas	70%
↑ Peso		
Alterações do sono	< 1 semana	25%
<b>Craving</b>	> 2 semanas	70%

A relação da síndrome de abstinência com o grau de dependência da nicotina levou a formulação de um questionário constituído por 6 itens designado por Teste de Fagerström para a dependência da nicotina<sup>66</sup> (Quadro III). Este teste permite avaliar a probabilidade de dependência da nicotina: uma pontuação igual ou maior que 6, num máximo de 10 pontos, indica um elevado grau de dependência da nicotina, com sintomas de privação mais severos, maior dificuldade para deixar de fumar, e possivelmente uma maior necessidade de acompanhamento médico e farmacoterapêutico. A longo prazo, uma pontuação baixa no Teste de Fagerström tem evidenciado valor prognóstico favorável em alguns ensaios clínicos<sup>67,68</sup>, mas não em todos<sup>69,70</sup>.

Duas formas de abordagens têm demonstrado ser eficazes na cessação tabágica: o aconselhamento e a farmacoterapia<sup>62,64,71,72</sup>. Cada uma delas isoladamente é efectiva, mas a conjugação das duas potencia os resultados terapêuticos.

**QUADRO III**

Teste de Fagerström<sup>66</sup>

Questões e respostas possíveis	Pontuação
Quanto tempo depois de acordar fuma o primeiro cigarro?	
≤ 5 minutos	3
6-30 minutos	2
31-60 minutos	1
≥ 61 minutos	0
Sente dificuldades na contenção do tabaco em lugares onde é proibido (ex. igreja, cinema, transportes)?	
Sim	1
Não	0
Qual o cigarro que mais dificuldade teria em não fumar?	
O primeiro da manhã	1
Qualquer outro	0
Quantos cigarros fuma por dia?	
≤ 10 (≤ 0,5 maço)	0
11-20 (0,5-1 maço)	1
21-30 (1-1,5 maço)	2
≥ 31 (≥ 1,5 maço)	3
Fuma mais frequentemente durante as primeiras horas depois de acordar do que durante o resto do dia?	
Sim	1
Não	0
Fuma quando está doente e acamado?	
Sim	1
Não	0
<b>Pontuação Total</b>	<b>(pontuação máx. = 10)*</b>

\* Uma pontuação ≥ 6 é geralmente interpretada como sugestiva de um elevado grau de dependência, com sintomas de privação mais severos, maior dificuldade para deixar de fumar, e possivelmente uma maior necessidade de acompanhamento médico e farmacoterapêutico

Existe uma relação dose-resposta entre a intensidade do aconselhamento e a sua efectividade. Os tratamentos envolvendo contactos interpessoais (individual, de grupo ou pró-activos telefónicos) são consistentemente efectivos, e a sua efectividade aumenta com a intensidade do tratamento<sup>72</sup>. Ensaio clínico controlado e aleatorizado realizados em cuidados primários demonstram que o aconselhamento médico para deixar de fumar aumenta a taxa de cessação tabágica entre os doentes para cerca de 30%<sup>73</sup>. Ministar um período breve de aconselhamento (três minutos ou menos) é mais efectivo do que simplesmente opinar para deixar de fumar. O aconselhamento de pequena duração dado no tempo oportuno não tem por objectivo suspender o tabaco, mas desencadear uma tentativa para deixar de fumar<sup>74</sup>.

A estratégia para a cessação tabágica aconselhada pelas recomendações do *Public Health Service* dos EUA<sup>62</sup> é conhecida pela *estratégia dos 5 As*: abordar, aconselhar, avaliar, ajudar e acompanhar. Aconselha-se a consulta destas recomendações antitabágicas, as quais têm sido largamente difundidas em jornais médicos<sup>62,72,75</sup> e em diversos *sites* na Internet (Quadro IV).

**QUADRO IV**  
Recomendações terapêuticas antitabágicas disponíveis na Internet

Organização	URL
<i>The Public Health Service's Treating Tobacco Use and Dependence</i>	<a href="http://www.surgeongeneral.gov/tobacco">http://www.surgeongeneral.gov/tobacco</a>
<b>Cochrane Collaboration's Tobacco Addiction Review group</b>	<a href="http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr">http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr</a>
<i>Task Force on Community Preventive Services of the Centers for Disease Control and Prevention</i>	<a href="http://www.thecommunityguide.org">http://www.thecommunityguide.org</a>

Utilizando esta *estratégia dos 5 As*, foi delineado recentemente por Nancy Rigotti<sup>64</sup>, uma abordagem simplificada e prática que o médico deve desenvolver junto dos doentes fumadores (ver Fig.1).

O aconselhamento é efectivo quando é realizado por conselheiros treinados que o fazem durante um período não inferior a quatro semanas de um modo repetitivo. Os métodos comportamentais cognitivos são o núcleo da maioria dos programas de aconselhamento. Os fumadores devem aprender a identificar os sinais ou as situações que os ligam ao tabaco, para que possam quebrar essas ligações utilizando métodos cognitivos e comportamentais. Devem também aprender a gerir o *stress*, a controlar os sintomas de abstinência da nicotina e a prevenir a recidiva, consciencializando-se das situações tentadoras e formulando estratégias capazes de as ultrapassar.

Uma das situações que tem merecido particular atenção na cessação tabágica tem sido a dos doentes internados no hospital. Estes doentes estão mais predispostos a uma intervenção devido a uma maior percepção da sua auto-vulnerabilidade e por se encontrarem num local de restrição ou proibição ao tabaco. Abordar os fumadores que se encontram internados no hospital pode ser extremamente eficaz na cessação tabágica. De acordo com os estudos efectuados uma intervenção intensiva comportamental (abordagem durante o internamento e seguimento durante pelo menos um mês), foi associada com um índice significativamente elevado de cessação tabágica<sup>76</sup>. As intervenções efectuadas apenas durante o internamento não demonstraram ser efectivas. De igual modo não houve evidência de o diagnóstico se relacionar com a probabilidade de deixar de fumar<sup>77</sup>. Porém, um outro estudo de análise das características que deve ter o aconselhamento, mostrou que não há evidência de maior efectividade do aconselhamento individual relativamente à terapêutica de grupo, nem do aconselhamento intensivo sobre o breve aconselhamento<sup>78</sup>.

Dar a conhecer os benefícios temporais da cessação tabágica pode contribuir para a motivação do fumador (Quadro V).

O encorajamento e a criação de um estado de auto-confiança capaz de levar à cessação tabágica deve ser um dos objectivos do aconselhamento. Para tal, podem ser sugeridas várias atitudes, por exemplo, quando tiver vontade de fumar aguarde 5 minutos, fume só metade do cigarro, ou fume menos um cigarro por dia em dias alternados. A remoção de estímulos visuais, como cinzeiros, de casa ou dos lugares de trabalho, e a exclusão de situações associadas ao uso do tabaco, como o álcool e os bares, são outros conse

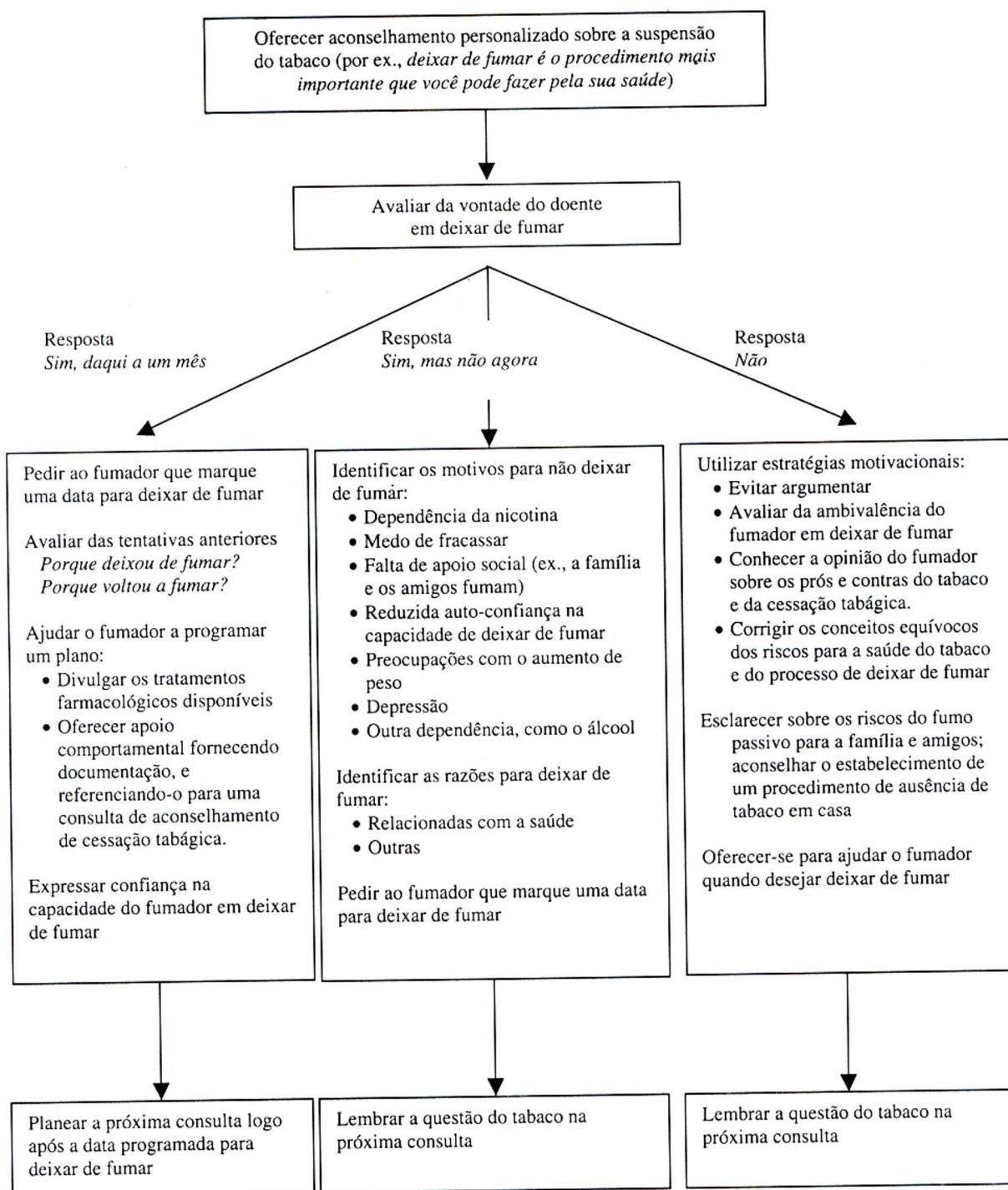


Fig. 1 – Estratégia para a cessação tabágica<sup>64</sup>

**QUADRO V**  
Benefícios auferidos após o último cigarro\*

Tempo	Benefício
20 minutos	Normalização da pressão arterial e da frequência cardíaca Aumento da temperatura das extremidades (mãos e pés) para o normal
8 horas	Redução para metade dos níveis de nicotina e de CO plasmáticos Normalização de PaO <sub>2</sub>
24 horas	Redução do risco de morte súbita Ausência de CO
48 horas	Ausência de nicotina plasmática Melhoria do olfacto e do sabor
2 a 3 semanas	Melhoria da função pulmonar ( $\pm$ 30%)
3 a 9 meses	Melhoria da tosse e da pieira
2 anos	½ do risco de doença coronária e AVC
5 anos	½ do risco de morte por cancro do pulmão (para fumadores de 20 cigarros por dia) ½ do risco de cancro da boca
10 anos	Risco de morte por cancro do pulmão = não fumador
13 anos	Risco de doença pneumocócica = não fumador

\* Não existe na literatura unanimidade sobre o tempo de redução ou eliminação do risco de doença cardiovascular e pulmonar após a abstinência tabágica (adaptado da referência 65). Os efeitos da cessação tabágica na doença coronária e no AVC são, todavia, mais imediatos do que na prevenção do cancro e na doença pulmonar crónica<sup>42</sup>

lhos úteis. O sucesso do cumprimento destas sugestões vai contribuir para a criação da confiança capaz de levar à cessação tabágica. O apoio de familiares e de amigos deve ser procurado no sentido de criar e reforçar um ambiente comportamental e de estilo de vida não fumador.

As tentativas para deixar de fumar devem ser reconhecidas como experiências de aprendizagem, e não como fracassos individuais. Os estudos mostram que 70% dos fumadores que deixaram de fumar fizeram uma ou duas tentativas prévias sem sucesso, 20% fizeram três a cinco tentativas e 9% fizeram seis ou mais tentativas. Se o fumador na sua tentativa para suspender o tabaco não o conseguiu, é preciso analisar o que aconteceu e o que não funcionou, desenvolver novas estratégias e tentar de novo<sup>79</sup>.

## OS SUBSÍDIOS DA FARMACOTERAPIA

A consciência dos riscos do tabaco tem levado a adopção de diversas abordagens farmacológicas e não farmacológicas no sentido da cessação tabágica (Quadro VI). Para muitas delas não existe demonstração da sua eficácia. A farmacoterapia tem sido particularmente analisada e considerada em todas as recomendações que têm sido estabelecidas<sup>62,64,71,72</sup>. Neste âmbito apenas existem aprovadas e recomendadas a terapêutica de substituição da nicotina e a bupropiona. A clonidina e a nortiplilina são considerados como agentes farmacoterapêuticos de segunda linha.

A abordagem terapêutica da cessação tabágica com antidepressivos resulta em grande parte das análises efectuadas que têm correlacionado o tabaco com factores psicológicos, particularmente a depressão<sup>80,81</sup>. Assim, observou-se que indivíduos com história de humor instável são mais prováveis fumadores, e que existe uma relação entre a gravidade da depressão e os hábitos tabágicos. De igual modo, os fumadores deprimidos ou que evidenciam humor disfórico apresentam frequentemente antecedentes de recidiva<sup>80</sup>. Os sintomas depressivos são significativamente mais frequentes e intensos durante a abstinência da nicotina em fumadores com história de depressão *major* do que nos que não apresentam história<sup>82</sup>. Os fumadores com história de depressão *major* que param de fumar apresentam uma probabilidade sete vezes maior de recorrência do que aqueles que continuam a fumar<sup>83</sup>. Num doente deprimido, a tentativa para deixar de fumar pode ser um factor precipitante da recorrência da depressão<sup>84</sup>. Estas razões provavelmente explicam o reduzido índice de sucesso destes doentes na cessação tabágica. Num estudo realizado nos EUA, a abstinência após 9 anos de observação foi de 9,9% para os fumadores deprimidos e de 17,7% para os não deprimidos

### QUADRO VI

#### Abordagem da cessação do tabaco

---

Aconselhamento
Acupunctura e hipnose
Farmacoterapia
Terapêutica de substituição da nicotina
Lobelina
Terapêutica sem nicotina
Antidepressivos
Bupropiona
Nortiptilina
Clonidina
Naltrexona
Mecamilamina
Acetato de prata

---

dos. Estes resultados demonstram que os fumadores deprimidos têm menos 40% de probabilidades de deixarem de fumar do que os não deprimidos, o que sugere a importância da depressão na dinâmica do tabaco nos EUA<sup>80</sup>, e provavelmente noutros países.

#### *Terapêutica de substituição da nicotina (TSN)*

O objectivo desta terapêutica é o de substituir a nicotina do tabaco reduzindo os sintomas da síndrome de abstinência, ajudando a resistir a fumar.

Existem comercializadas diversas formulações farmacêuticas de TSN: pastilhas mastigáveis, sistema transdérmico, inalador, aerossol nasal e comprimidos sublinguais (as duas últimas não estão comercializadas em Portugal).

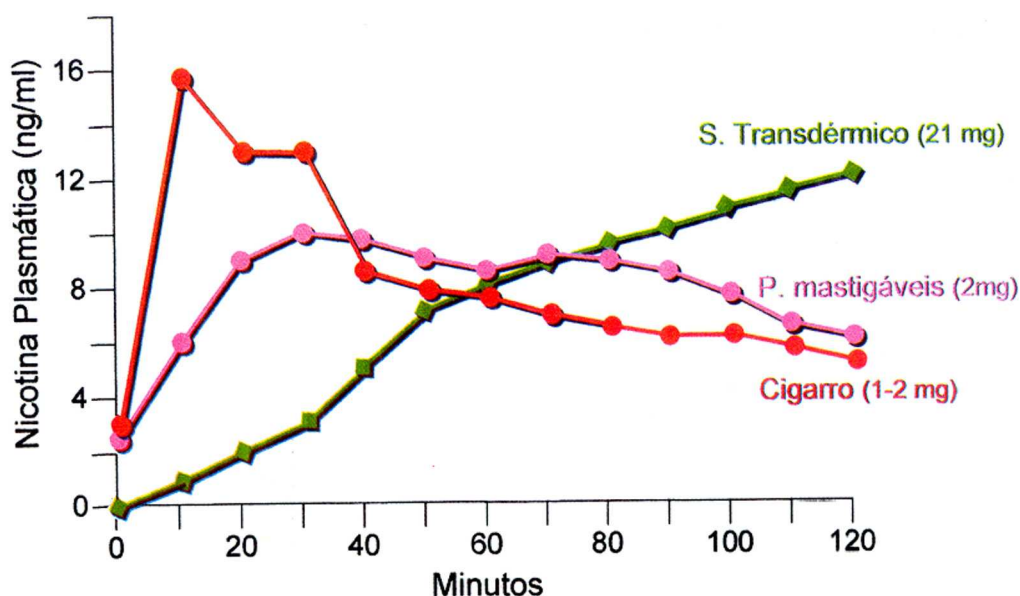
Os níveis de nicotina plasmáticos obtidos com estas formulações diferem entre si e das obtidas com o fumo do cigarro (Fig. 2)<sup>64</sup>. Nenhuma das formulações farmacêuticas obtém concentrações máximas plasmáticas ( $C_{max}$ ) tão elevadas<sup>48</sup> nem disponibiliza tão rapidamente nicotina para a circulação como o cigarro. Os reduzidos níveis plasmáticos de nicotina obtidos nas primeiras horas com o sistema transdérmico tem levado à simultânea administração de pastilhas mastigáveis ou do inalador no sentido de uma aproximação com as nicotínemias do cigarro e, deste modo, controlar a *craving*. Um estudo recente demonstrou a maior eficácia da associação do sistema transdérmico com o inalador relativamente à utilização das formulações isoladamente<sup>85</sup>.

Não há evidência da superioridade de qualquer das formulações farmacêuticas de nicotina sobre outra<sup>86</sup>. A decisão de utilizar qualquer destas formulações depende das preferências individuais. Alguns fumadores preferem o inalador, por a sua forma se assemelhar ao cigarro (a nicotina é contida num cartucho e inalada por vaporização), o que pode funcionar como uma substituição para o acto de fumar. Nos fumadores com elevada dependência ( $\geq 25$  cigarros por dia) a utilização de pastilhas mastigáveis na dose de 4 mg é mais efectiva que 2 mg<sup>87</sup>.

Tanto o inalador como as pastilhas mastigáveis provocam irritação da boca e orofaringe.

A utilização do sistema transdérmico é mais discreta que as outras formulações, sendo tão efectivo usá-lo durante 16 horas como 24 horas<sup>68,88</sup>. Também não existe evidência de diferença na efectividade na utilização durante 5 semanas ou por períodos mais longos, assim como na suspensão abrupta ou com desmame progressivo. O principal efeito adverso é a irritação cutânea.

Um estudo controlado e aleatorizado comparou quatro formulações de nicotina<sup>89</sup>, tendo-se observado eficácia semelhante para todas, com índices de abstinência às 12 semanas de  $\pm 20\%$ , mas com varia-



**Fig. 2** – Níveis de nicotina plasmática adquiridos após fumar um cigarro (duração 9 minutos), aplicar um sistema transdérmico de nicotina e mastigar uma pastilha de nicotina (duração 30 minutos). A curva plasmática do inalador é semelhante à das pastilhas mastigáveis.

As concentrações máximas plasmáticas ( $C_{max}$ ) de nicotina foram alcançadas aos 10 minutos para o cigarro, aos 20 minutos para as pastilhas mastigáveis e entre as 2-4 horas para o sistema transdérmico. Nenhuma das formulações farmacêuticas obteve  $C_{max}$  tão elevado nem disponibilizou tão rapidamente nicotina para a circulação como o cigarro. Modificado de Rigotti<sup>64</sup>

ções na adesão à terapêutica: maior no sistema transdérmico, intermédio nas pastilhas mastigáveis, e reduzido no inalador e no aerossol nasal.

Comparativamente ao placebo, os estudos de meta-análise demonstram que o sistema transdérmico de nicotina duplica o índices de cessação tabágica a longo prazo<sup>71,90</sup>.

O risco de acidentes agudos cardiovasculares resultante da utilização do sistema transdérmico de nicotina gerou larga controvérsia quando estes foram lançados no mercado no início dos anos 1990. Os alertas tinham como fundamento a contribuição da nicotina para a doença cardiovascular, através dos seus efeitos hemodinâmicos resultantes da estimulação neuronal simpática e da libertação sistémica de catecolaminas. Contudo, as doses de nicotina adquiridas pela utilização regular do cigarro excedem as libertadas pelo sistema transdérmico. O fumo do cigarro contém, para além da nicotina, muito mais substâncias tóxicas com actividade cardiovascular. Assim, o fumo do tabaco aumenta a carboxi-hemoglobina e reduz a  $PaO_2$ , aumenta a agregação plaquetar, o fibrinogénio plasmático, a peroxidação lipídica, activa os neutrófilos, e induz dislipidemia. Estes efeitos estão ausentes na TSN.

A importância destas premissas foi demonstrada em ensaios clínicos em fumadores com doença cardiovascular<sup>91,92</sup>, não se observando aumento de acidentes cardiovasculares, mesmo em doentes que continuaram a fumar<sup>93</sup>. Pode-se, portanto, concluir que os riscos da TSN nos fumadores com doença cardiovascular são reduzidos e são substancialmente ultrapassados pelos potenciais benefícios da cessação tabágica<sup>72,94</sup>.

### Bupropiona

O primeiro tratamento farmacológico sem nicotina para fumadores a ser introduzido no mercado desde a TSN há 20 anos foi a forma de libertação prolongada do cloridrato de bupropiona<sup>95</sup>.

Trata-se de um antidepressivo atípico, isto é, não relacionado quimicamente com os antidepressivos tricíclicos, tetracíclicos ou outros, como os inibidores selectivos da recaptção da serotonina.

Há duas razões para acreditar que os antidepressivos podem ajudar na cessação tabágica: 1. a depressão pode ser um sintoma da abstinência à nicotina, e a cessação tabágica precipita por vezes a depressão;

2. a nicotina pode ter efeitos antidepressivos que contribuem para a manutenção tabágica em alguns fumadores<sup>96</sup>.

O mecanismo de acção da bupropiona associa-se à acção inibidora da captação neuronal da noradrenalina e da dopamina, aumentando os níveis extracelulares destas catecolaminas. Esta acção inibidora é menos potente que a dos antidepressivos tricíclicos, e ao invés destes não afecta a recaptação da serotonina<sup>97</sup>. O mecanismo de acção responsável pela eficácia da bupropiona na cessação tabágica não está bem esclarecido. A acção dopaminérgica da bupropiona parece condicionar as vias do prazer e da recompensa no sistema mesolímbico e do núcleo *accumbens*, enquanto a actividade noradrenérgica da bupropiona influencia a síndrome de privação da nicotina<sup>98</sup>. Contudo, a eficácia da bupropiona é semelhante nos fumadores com<sup>99</sup> ou sem depressão (na maioria dos ensaios clínicos a depressão foi critério de exclusão na admissão dos doentes), pelo que é improvável que o mecanismo responsável pela eficácia antitabágica da bupropiona esteja relacionado com a acção antidepressiva. A recente demonstração por Slemmer e col.<sup>100</sup> do bloqueio periférico e central dos efeitos da nicotina pela bupropiona poderá explicar a razão de a sua actividade antitabágica não se relacionar com os efeitos na depressão.

A administração de bupropiona deve ser programada de modo a iniciar-se uma semana antes da data da cessação tabágica. Esta recomendação fundamenta-se no facto de a farmacocinética da bupropiona só atingir concentrações plasmáticas estáveis (*steady-state*) ao fim de uma semana. Assim, a data em que os doentes deixam de fumar deve ser programada para a segunda semana de terapêutica com a bupropiona.

Os ensaios clínicos efectuados com a bupropiona demonstraram que a eficácia foi semelhante à TSN, observando-se igualmente uma duplicação dos índices de cessação tabágica relativamente ao placebo<sup>101,102</sup>. Todavia, deve ter-se em conta que em valores absolutos os índices de sucesso são muito reduzidos (5-15%), independentemente da terapêutica antitabágica<sup>71</sup>. Comparativamente ao placebo, os sintomas de abstinência foram reduzidos, particularmente a irritabilidade, o apetite, a ansiedade, a dificuldade de concentração e o humor depressivo.

Numa comparação directa da nicotina transdérmica com a bupropiona, esta demonstrou ser mais efectiva<sup>102</sup>. A administração conjunta destes dois medicamentos apresentou índices de abstinência contínua tabágica aos 12 meses de 22,5%, enquanto a bupropiona isoladamente registou 18,4%. Este pequeno aumento não foi estatisticamente significativo, pelo que face à actual informação disponível não é possível afirmar que esta associação farmacológica tenha um efeito terapêutico sinérgico. Todavia, a boa tolerância clínica desta associação e a sua racionalidade terapêutica tem levado muitos clínicos a adoptá-la para alguns dos seus doentes<sup>103</sup>.

Uma das vantagens clínicas da bupropiona é o de protelar o ganho ou o de reduzir o aumento de peso associado à cessação tabágica, o qual é uma das preocupações capazes de impedir as tentativas para suspender o tabaco, particularmente no caso das fumadoras. Todavia, após a suspensão da bupropiona, o fumador que deixou de fumar tem um ganho de peso igual àquele que não usou o fármaco<sup>104</sup>. Efeito semelhante na evolução do peso foi observado com as pastilhas mastigáveis da nicotina, mas não com as outras formulações de nicotina (transdérmico, inalador ou aerosol nasal). Esta diferença de efeito entre as formulações de nicotina sugere que a acção supressiva das pastilhas mastigáveis é provocada mais pela substituição oral dos alimentos do que pela nicotina das pastilhas. Todavia, não existem estudos testando pastilhas mastigáveis sem nicotina<sup>105</sup>.

Dado os reduzidos índices absolutos de efectividade da cessação tabágica, procurou-se identificar os factores capazes de prever os doentes que mais beneficiariam da terapêutica com a bupropiona. No estudo efectuado, em que foram analisadas variáveis não relacionadas com a depressão, não foi possível encontrar correlações orientadoras da terapêutica<sup>106</sup>.

O papel patogénico do tabaco na DPOC em 80% dos doentes<sup>107</sup> levou à realização de um ensaio clínico destinado a avaliar a bupropiona nestes doentes. A suspensão do tabaco reduz o acelerado declínio da função pulmonar e melhora o prognóstico a longo prazo<sup>108</sup>, pelo que se considera ser a intervenção mais importante nestes doentes<sup>109</sup>. Vários factores contribuem para as dificuldades adicionais da cessação tabágica encontradas nesta população de fumadores, nomeadamente serem mais idosos, terem uma história de

grandes fumadores e serem altamente dependentes da nicotina. A administração da bupropiona durante 12 semanas em doentes com DPOC suave a moderada, não medicados com teofilina ou corticoterapia oral, foi avaliada por um período de 6 meses<sup>110</sup>. Os resultados deste ensaio clínico demonstraram a eficácia e boa tolerância clínica nestes doentes, mas os índices de cessação absoluta foram menores do que os observados noutros estudos (9% *versus* 16%, respectivamente para o placebo e a bupropiona aos 6 meses).

A duração recomendada do tratamento com a bupropiona é de 7 a 12 semanas. Existe experiência clínica da administração da bupropiona até 12 meses<sup>111</sup>. A decisão de prolongar a terapêutica para além das 12 semanas depende da necessidade do tratamento a longo prazo percebida pelo doente ou pelo médico<sup>111</sup>.

A bupropiona é geralmente bem tolerada. Os efeitos adversos mais comuns são a insónia e a boca seca.

Um dos efeitos adversos potencialmente mais grave é a redução do limiar convulsivante. Apesar da potencial gravidade deste efeito, as convulsões são uma reacção adversa relativamente pouco frequente (0,1% ou menos), desde que não sejam ultrapassadas as doses de 300 mg/dia e que os factores predisponentes não estejam presentes (história de traumatismo craniano ou de convulsões, doença convulsiva, uso concomitante de medicamentos que reduzam o limiar convulsivante, como teofilina e corticóides sistémicos, antimaláricos, tramadol, quinolonas, antidepressivos, antipsicóticos, anti-histamínicos com acção sedativa). Devido ao abuso do álcool (situação frequente nos fumadores) e da abstinência súbita deste poder estar associada a um aumento do risco convulsivante, deve ser recomendado aos doentes que minimizem ou evitem a ingestão de álcool. Pela mesma razão, a bupropiona é contraindicada com bulimia ou anorexia nervosa. O risco de convulsões também parece ser mais elevado quando a administração da bupropiona é iniciada com doses elevadas, pelo que se recomenda começar com uma dose 150 mg/dia durante 6 dias seguida de 150 mg/dia duas vezes por dia.

Uma das medidas preconizadas para reduzir a insónia associada à bupropiona (35% *versus* 20% no grupo placebo) é administrá-la à tarde, em vez de ao deitar, com um intervalo de pelo menos 8 horas após a toma da manhã<sup>104</sup>.

Os efeitos cardiovasculares da bupropiona têm sido considerados irrelevantes. Estão a decorrer estudos em doentes com doença cardíaca instável ou enfarte do miocárdio recente<sup>97</sup>.

A recente publicitação pelos *media* de casos de morte em doentes tomando bupropiona não foi objecto da existência de confirmação de uma associação causal<sup>112</sup>. A análise destes casos deve ter em consideração que a população submetida à bupropiona pode ter risco de morte elevado. A relativa importância destes casos na determinação da segurança clínica está bem patente na atitude do NICE (*National Institute for Clinical Excellence*) do Reino Unido que recentemente (11 de Abril de 2002) recomendou a bupropiona na cessação tabágica<sup>113</sup>, desvalorizando as notícias excessivamente alarmantes dos meios de comunicação social.

A bupropiona não é aconselhada na gravidez e não deve ser administrada durante a lactação porque os seus metabolitos da bupropiona são excretados no leite materno. A bupropiona é metabolizada principalmente pelo CYP2B6; a inibição desta enzima pela orfenadrina, ciclofosfamida e ifosfamida aumenta os níveis plasmáticos da bupropiona e pode desencadear efeitos adversos.

A bupropiona inibe a metabolização pelo CYP2D6 de diversos medicamentos, como os antidepressivos (desipramina, imipramina, paroxetina), antipsicóticos (risperidona, tioridazina), bloqueadores adrenérgicos  $\beta$  (metoprolol), antiarrítmicos 1C (propafenona, flecainida), recomendando-se reduzir a dose administrada destes quando a bupropiona for prescrita.

### ***Outras contribuições farmacológicas antitabágicas***



A **nortiptilina**, um antidepressivo tricíclico, pode também ajudar na cessação tabágica<sup>96,114</sup>. A incidência de reacções adversas associada à nortiptilina é elevada, e inclui boca seca (64%) e disgeusia (20%). Os resultados terapêuticos observados com a bupropiona e a nortiptilina têm levantado a questão sobre o alargamento da eficácia a outros antidepressivos (efeito de classe) ou se se trata de um efeito específico dos fármacos.

**QUADRO VII**  
Farmacoterapia da cessação tabágica

	Nicotina			Bupropiona
	Transdérmica ( <i>Nicotinell TTS</i> <sup>®</sup> )	Pastilhas mastigáveis ( <i>Nicorette</i> <sup>®</sup> )	Inalador ( <i>Nicorette inalador</i> <sup>®</sup> )	( <i>Zyban</i> <sup>®</sup> )
Período de tratamento	6-8 Sm	Até 12 Sm	3-6 meses	Iniciar 1 Sm antes de deixar de fumar; 7-12 Sm; manutenção até 6 meses
Dosagem	1. Redução gradual da dose: 21 mg/d durante 4 Sm 14 mg/d durante 2 Sm 7 mg/d durante 2 Sm 2. <b>Sem redução gradual da dose:</b> 14 mg/d durante 8 Sm 3. Fumadores 10 cigarros/d podem principiar com 7 mg/d	Mastigar uma pastilha de 1-2 horas.  2 mg/d ou 4 mg/d (> 25 cigarros/d)	6-16 cartuchos/d (10 mg/cartucho)  Redução gradual nas últimas Sm	Primeiros 6 dias, 150 mg/d de manhã, depois 150 mg duas vezes/d  Insuficiência renal ou hepática ligeira a moderada ou idosos – 150 mg/dia
Contra-indicações				Doença convulsiva ou presença de factores predisponentes*, bulimia ou anorexia nervosa, terapêutica com inibidores da MAO
Efeitos adversos/ desvantagens	Irritação da pele Alterações do sono Não a dose de nicotina à urgência de fumar	Irritação da boca e garganta Adesão à prótese dentária	Irritação da boca e garganta	Boca seca Insónias
Vantagens	Dose estável de nicotina	Auto-controlo da dose de nicotina Ajuda nas urgências previsíveis (ex. pós-prandial) Mantém a boca ocupada	Auto-controlo da dose de nicotina Ajuda nas urgências previsíveis (ex. pós-prandial) Mantém as mãos e a boca ocupadas	Reduz a urgência de fumar
Preço médio/d	1,75 € 2,14 € 2,32 €	(20 pastilhas/d) 3,86 € 6,48 €	(10 cartuchos/d) 2,85 €	2,32 €

Adaptado de Anderson et col.<sup>72</sup>

\* Factores predisponentes de risco convulsivo associados à administração da bupropiona: história de traumatismo craniano ou de convulsões, abuso do álcool, uso concomitante de medicamentos que reduzam o limiar convulsivante, como teofilina e corticóides sistémicos, antimaláricos, tramadol, quinolonas, antidepressivos, antipsicóticos, anti-histamínicos com acção sedativa.

Sm: semanas

A fundamentação para a administração de **ansiolíticos** deve-se à observação de a ansiedade poder ser um sintoma da abstinência à nicotina e ao tabaco, a qual está associada, em parte, a um défice de dopami-

na, serotonina e noradrenalina. A administração dos ansiolíticos aumenta estes mediadores. Os ensaios clínicos realizados não demonstraram efectividade na ajuda à cessação tabágica<sup>115</sup>.

A **clonidina** é utilizada como anti-hipertensor e actua no sistema nervoso central. Este agonista  $\alpha_2$ -adrenérgico pode reduzir os sintomas de abstinência em vários comportamentos aditivos, incluindo o do tabaco. A sua utilidade é limitada pela elevada incidência de reacções adversas dependentes da dose, particularmente boca seca, sedação e hipotensão ortostática<sup>116</sup>.

A **mecamilamina** é um antagonista nicotínico, isto é, bloqueia os efeitos da nicotina. A justificação para a sua utilização na cessação tabágica é a de poder bloquear o efeito de recompensa da nicotina e, deste modo, reduzir a urgência da necessidade de fumar. Este fármaco foi avaliado em dois estudos<sup>117,118</sup> num pequeno número de fumadores durante um curto período de tempo (6 e 7 semanas) associado a um sistema transdérmico de nicotina. O tratamento com a mecamilamina (2, 5 a 5 mg duas vezes por dia) começou duas semanas antes da cessação tabágica. Os resultados destes estudos demonstraram que a mecamilamina associada ao sistema transdérmico de nicotina foi eficaz, reduzindo a vontade e a satisfação de fumar e o *craving*. A reduzida dimensão da amostra e do período de observação dos dois estudos (pertencentes ao mesmo grupo de investigadores) são limitativas das eventuais recomendações de natureza terapêutica da mecamilamina na cessação tabágica<sup>119</sup>. Este antagonista da nicotina foi bem tolerado, embora tenha sido necessário reduzir a dose devido à obstipação. Outro dado interessante da segurança clínica foi a redução da hipotensão ortostática provocada pela mecamilamina pela nicotina administrada simultaneamente no sistema transdérmico.

A **lobelina** é um agonista parcial da nicotina, derivada das folhas de uma planta de tabaco da Índia (*Lobelia inflata*). A lobelina está comercializada em alguns países como um coadjuvante da cessação tabágica, mas não existe evidência da sua eficácia a longo prazo<sup>120</sup>.

Os **antagonistas opióides** têm também sido avaliados na promoção da cessação tabágica devido à sua potencial acção como atenuadores dos efeitos de recompensa do tabaco. A naloxona e a naltrexona foram avaliadas em ensaios clínicos, mas não é possível confirmar ou negar a sua eficácia terapêutica nesta situação<sup>121</sup>.

O desenvolvimento de aversão ao fumo do tabaco pelo **acetato de prata** também não tem apresentado resultados animadores na cessação tabágica. O efeito pretendido da administração desta substância é a criação de um estímulo desagradável ao tabaco, factor que contribui para a sua reduzida adesão à terapêutica<sup>122</sup>.

A revisão dos estudos de **acupunctura**<sup>123,124</sup> e de **hipnoterapia**<sup>125</sup> realizada pelo *Cochrane Group* não mostraram que estas terapêuticas fossem mais efectivas do que outras intervenções comportamentais.

## NÃO COMEÇAR PODE SER MAIS FÁCIL DO QUE DEIXAR DE FUMAR

A luta antitabágica pode processar-se em diversos níveis. A prevenção primária e cessação tabágica são elementos fundamentais nesse combate.

Para o médico que lida quotidianamente com os doentes portadores de patologia provocada pelo tabaco, a motivação e o aconselhamento ao doente para deixar de fumar são decisivos para os resultados terapêuticos. Todavia, nem sempre a cessação tabágica pode reverter as lesões efectivadas, nem os seus benefícios são imediatos, ocorrendo em regra ao fim de alguns anos. Por outro lado, ao invés do que referem os que se iniciam a fumar, não é fácil abandonar os hábitos tabágicos. Por isso, é tão importante deixar de fumar como não iniciar o fumo do tabaco.

Dos adultos que fumam, 90% começam antes dos 18 anos, e a maioria dos grandes fumadores principia entre os 11 e 13 anos<sup>126</sup>. Os adolescentes são um dos grupos populacionais mais permissivos à iniciação tabágica (7,7% dos jovens portugueses entre os 15-24 anos fumam 20 ou mais cigarros por dia<sup>8</sup>), principiando a fumar em resposta às influências sociais, imitando o comportamento dos amigos, dos familiares e de pessoas que admiram. Um outro factor conducente à iniciação do fumo pelos jovens é a televisão e os filmes<sup>127</sup>. Ao invés da publicidade limitada no tempo dos *outdoors* ou nos intervalos de um

programa televisivo, a imagem de um fumador num filme é revista durante anos. Por exemplo, a postura *negligé* de Humphrey Bogart está associada a uma imagem de fumador que tem sido considerada por sucessivas gerações como um modelo de comportamento.

Calcula-se que um adolescente passe 2 a 3 horas por dia a ver televisão e filmes. Os adolescentes americanos vêem, em média, três filmes por semana (150 num ano). A exposição dos jovens a estes meios audiovisuais durante períodos tão longos e, normalmente, com forte carga emocional, influencia, estimula-os a adoptarem comportamentos imitativos dos protagonistas dos filmes.

Para obviar a esta negativa influência dos filmes na juventude, o americano Stanton Glantz<sup>128</sup> propôs várias medidas: demonstração que ninguém envolvido na produção é pago de alguma forma por fumar; exigir publicidade antitabágica antes de qualquer filme que contenha cenas mostrando fumadores; atribuir a classificação de filme para crianças até aos 17 anos não admitidos sem um familiar para qualquer filme que exiba fumadores, o que faria reflectir os produtores sobre a necessidade de incluir intérpretes a fumar por *razões dramáticas*.

Estas propostas de acção preventiva primária contra o tabaco dever-se-iam também estender à televisão portuguesa, onde frequentemente os actores recorrem de forma absolutamente gratuita e desnecessária ao cigarro. Embora as estatísticas situem Portugal nos países com menor prevalência de fumadores<sup>8</sup>, quer-nos parecer que a nível da juventude portuguesa existem estímulos e condições que podem conduzir a um aumento do tabagismo a curto prazo.

Uma outra parcela fundamental da luta antitabágica situa-se nos profissionais de saúde, os quais devem ter uma intervenção activa contra o tabaco. Para tal seria útil conhecer em detalhe os seus hábitos tabágicos e a sua atitude para com o tabaco. Este conhecimento tornará possível delinear e implementar políticas e estratégias adequadas para reduzir o tabaco nos profissionais de saúde de cada instituição, nos doentes e nos visitantes<sup>129</sup>.

A mobilização dos profissionais de saúde para a luta antitabágica, e em particular dos médicos, não é um processo fácil. A sobrecarga de trabalho dos médicos deixa-lhes pouco tempo para realizarem um aconselhamento intensivo antitabágico. Este aconselhamento exige treino e disponibilidade de modo a desenvolver um apoio comportamental estruturado com múltiplas sessões e acompanhamento adequado dos doentes. Sendo o tabaco uma doença crónica<sup>130</sup>, com uma contribuição tão importante na patologia, é altamente recomendado que sejam criadas estruturas e consultas vocacionadas para debelar esta patologia<sup>74</sup>. Em Portugal, esta necessidade tem sido sentida e levado à constituição de consultas de desabitação tabágica em centros de saúde e hospitais públicos e privados. A formação de uma consciência antitabágica e de uma cultura ou padrão de vida sem tabaco em Portugal é um tema transversal a toda a sociedade que também começa e passa pelos médicos.

## BIBLIOGRAFIA

1. WARSAW DECLARATION FOR A TOBACCO FREE EUROPE. <http://tobacco.who.int/>
2. NEUMAN M, BITTON A, GLANTZ S. Tobacco industry strategies for influencing European Community tobacco advertising legislation. *Lancet* 2002; 359: 1323-1330.
3. FIVE MILLION DEATHS DESPITE WARNING FROM ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS 40 YEARS AGO. *BMJ* 2002; 324: 564.
4. <http://www.cdc.gov/od/oc/media/fact/smokprev.htm>
5. BARTECCHI CE, MACKENZIE TD, SCHRIER RW. The Human Costs of Tobacco Use - First of Two Parts. *N Engl J Med* 1994;330: 907-912.
6. *The Times*, 5 March 2002; 18.
7. EMMONS KM. Smoking cessation and tobacco control. An overview. *Chest* 1999;116: 490S-492S.
8. INQUÉRITO NACIONAL DE SAÚDE. Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge e Observatório Nacional de Saúde 1998/1999.
9. WEAR A. Medicine in Early modern Europe, 1500-1700. In: Conrad LI, Neve M, Nutton V, Porter R, Wear A, eds. *The western medical tradition, 800 BC to AD 1800*, Cambridge University Press 1995; 215-369.

10. GABB S. Smoking and its enemies: a short history of 500 years of the use and prohibition of tobacco, 1990. <http://freespace.virgin.net/>
11. KEY DATES IN THE HISTORY OF ANTI-TOBACCO CAMPAIGNING. <http://www.ash.org.uk/html/schols/keydates.php>
12. MACKENZIE TD, BARTECCHI CE, SCHRIER RW. The human costs of tobacco use— Second of two parts. *N Engl J Med* 1994;330: 975-980.
13. DOLL R, HILL A. Smoking and carcinoma of the lung. *BMJ* 1950; ii: 739-748.
14. MCGINNIS JM, FOEGE WH. Actual causes of death in the United States. *JAMA* 1993; 270: 2207-2212.
15. REDUCING THE HEALTH CONSEQUENCES OF SMOKING: 25 years of progress: a report of the Surgeon General: executive summary. Rockville, Md.: Department of Health and Human Services, 1989. (DHHS publication no. (CDC) 89-8411).
16. HACKSHAW AK, LAW MR, WALD NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke *BMJ* 1997;315: 980-988.
17. ENGLISH JP, WILLIUS FA, BERKSON J. Tobacco and coronary disease. *JAMA* 1940; 115: 1327-1329.
18. LAW MR, MORRIS JK, WALD NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. *BMJ* 1997; 315: 973-980.
19. MCCUSKER K. Mechanisms of respiratory tissue injury from cigarette smoking. *Am J Med* 1992; 93: Suppl 1A: 18S-21S.
20. HASDAY JD, BASCOM R, COSTA JJ et al. Bacterial endotoxin is an active component of cigarette smoke. *Chest* 1999; 115: 829-835.
21. CASTELLAN RM, OLENCHOCK AS, KINSLEY KB et al. Inhaled endotoxin and decreased spirometric values: an exposure-response relation for cotton dust. *N Engl J Med* 1987; 317: 605-610.
22. ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders. Washington, D.C.: Office of Health and Environmental Assessment, 1992.
23. WILLERS S, SVENONIUS E, SKARPING G. Passive smoking and childhood asthma: urinary cotinin levels in children with asthma and in referents. *Allergy* 1991; 46: 330-334.
24. STRACHAN DP, COOK DG. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998; 53: 204-212.
25. LARSSON ML, FRISK M, HALLSTRÖM J et al. Environmental Tobacco Smoke Exposure During Childhood Is Associated With Increased Prevalence of Asthma in Adults. *Chest* 2001; 120: 711-717.
26. FISCHER M, HEDBERG K, CARDOSI P et al. Tobacco smoke as a risk factor for meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 979-983.
27. IMREY PB, JACKSON LA, LUDWINSKI PH et al. An outbreak of serogroup C meningococcal disease associated with campus bar patronage. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 624-630.
28. STANWELL-SMITH RE, STUART JM, HUGHES AO, ROBINSON P, GRIFFIN MB, CARTWRIGHT K. Smoking, the environment and meningococcal disease: a case control study. *Epidemiol Infect* 1994; 112: 315-328.
29. HIRSCHTICK RE, GLASSROTH J, JORDAN MC et al. Bacterial pneumonia in persons infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1995; 333: 845-851.
30. NUORTI JP, BUTLER JC, FARLEY MM et al. Cigarette smoking and invasive pneumococcal disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 681-689.
31. CDC. Mortality trends for selected smoking-related cancers and breast cancer - United State, 1950-1990. *MMWR* 1993; 42, 857: 863-866.
32. LAYDE PM, BERAL V. Further analyses of mortality in oral contraceptive users: Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Lancet* 1981; 1: 541-546.
33. FIELDING JE. Smoking and women: tragedy of the majority. *N Engl J Med* 1987; 317: 1343-1345.
34. HUSSEY HH. Osteoporosis among women who smoke cigarettes. *JAMA* 1976; 235: 1367-1368.
35. BARON JA. Smoking and estrogen-related disease. *Am J Epidemiol* 1984; 119: 9-22.
36. BAKER F, AINSWORTH SR, DYE JT et al. Health risks associated with cigar smoking. *JAMA* 2000; 284: 735-740.
37. IRIBARREN C, TEKAWA IS, SIDNEY S, FRIEDMAN GD. Effect of cigar smoking on the risk of cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, and cancer in men. *N Engl J Med* 1999; 340: 1773-1780.
38. SATCHER D. Cigars and Public Health. *N Engl J Med* 1999; 340: 1829-1831.
39. NICOTINE REPLACEMENT FOR SMOKERS. *Lancet* 2001; 357: 897.
40. STAPLETON J. Cost effectiveness of NHS smoking cessation services. September 2001. [www.ash.org.uk/cessation/ashcost.html](http://www.ash.org.uk/cessation/ashcost.html)

41. RAW M, MCNEILL A, WATT J, RAW D. National smoking cessation services at risk. *BMJ* 2001; 323: 1140-1141.
42. LIGHTWOOD JM, GLANTZ AS. Short-term economic and health benefits of smoking cessation. *Circulation* 1997; 96: 1089-1096.
43. HURT RD, ROBERTSON CR. Prying open the door to the tobacco industry's secrets about nicotine: The Minnesota Tobacco Trial. *JAMA* 1998; 280: 1173-1181.
44. COMMITTEE ON PASSIVE SMOKING, BOARD OF ENVIRONMENTAL STUDIES AND TOXICOLOGY, NATIONAL RESEARCH COUNCIL (NRC) (1986) *Environmental tobacco smoke: measuring exposures and assessing health effects* National Academy Press Washington, DC.
45. GREEN CR, RODGMAN A. The tobacco chemists' research conference: a half-century forum for advances in analytical methodology of tobacco and its products. *Recent Advan Tobacco Sci* 1996; 22: 131-304.
46. TAYLOR P. Agents acting at the neuromuscular junction and autonomic ganglia. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, Eds. *Goodman and Gilman's-The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th edition, The McGraw-Hill Companies 2001; 193-213.
47. MACDERMOTT AB, ROLE LW, SIEGELBAUM AS. Presynaptic ionotropic receptors and the control of transmitter release. *Ann Rev Neurosci* 1999; 22: 443-485.
48. O'BRIEN CP. Drug addiction and drug abuse. In: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, Eds. *Goodman and Gilman's – The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 10th edition, The McGraw-Hill Companies 2001; 621-642.
49. CLARK PI, GAUTAM S, GERSON LW. Effect of menthol cigarettes on biochemical markers of smoke exposure among black and white smokers. *Chest* 1996; 110: 1194-1198.
50. MCCARTHY WJ, CASKEY NH, JARVIK ME et al. Menthol versus nonmenthol cigarettes: effects on smoking behaviour. *Am J Public Health* 1995; 85: 67-72.
51. SCHMELTZ I, SCHLOTZHAUER WS. Benzo[a]pyrene, phenols and products from pyrolysis of the cigarette additive, (D,L)-mentol. *Nature* 1968; 219: 370-371.
52. SELLERS EM. Pharmacogenetics and ethnoracial differences in smoking. *JAMA* 1998; 280: 179-180.
53. PIRISI A. Nicotine metabolism varies between different ethnic groups. *Lancet* 2002; 359: 233.
54. HARRIS RE, ZANG EA, ANDERSON JI et al. Race and sex differences in lung cancer risk associated with cigarette smoking. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 592-599.
55. PETO R, ed. LOPEZ AD, ed. BOREHAM J, ed. THUN M, ed. HEATH C Jr, ed. *Mortality From Smoking in Developed Countries 1950-2000*. Oxford, England: Oxford University Press; 1994.
56. BENEWITZ NL. Cotinine as a biomarker of environmental tobacco smoke exposure. *Epidemiol Rev* 1996; 18: 188-204.
57. MESSINA ES, TYNDALE RF, SELLERS EM. A major role for CYP2A6 in nicotine C-oxidation by human liver microsomes. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 282: 1608--1614.
58. BENEWITZ NL, PEREZ-STABLE EJ, HERRERA B, JACOB III P. Slower metabolism and reduced intake of nicotine from cigarette smoking in Chinese-Americans. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 108-115.
59. PÉREZ-STABLE EJ, HERRERA B, JACOB III P, BENEWITZ NL. Nicotine metabolism and intake in black and white smokers. *JAMA* 1998; 280: 152-156.
60. RICHIE JP, CARMELLA SG, MUSCAT JE et al. Differences in the urinary metabolites of the tobacco-specific lung carcinogen 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone in black and white smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 783-790.
61. GREEN MD, BÉLANGER G, HUM DW, BÉLANGER A, TEPHLY TR. Glucuronidation of opioids, carboxylic acid-containing drugs, and hydroxylated xenobiotics catalyzed by expressed monkey UDP-glucuronosyltransferase 2B9 protein. *Drug Metab Dispos* 1997; 25: 1389-1394.
62. A CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR TREATING TOBACCO USE AND DEPENDENCE: a US Public Health Service report. *JAMA* 2000; 283: 3244-3254.
63. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, 4th ed. (DSM-IV). Washington, D.C. 1994.
64. RIGOTTI NA. Treatment of tobacco use and dependence. *N Engl J Med* 2002; 346: 506-512.
65. CRAVINGS & BREAKTHROUGHS: <http://www.bbc.co.uk/health/kth/cravings.shtml>
66. HEATHERTON TF, KOZLOWSKI LT, FRECKER RC et al. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom tolerance questionnaire. *Br J Addict*. 1991; 86: 1119-1127.
67. KILLEN, JD, FORTMANN, SP, KRAEMER, HC et al. Who will relapse?: symptoms of nicotine dependence predict long-term relapse after smoking cessation *J Consult Clin Psychol* 1992; 60: 797-801.
68. SACHS, DP, SAWE, U, LEISCHOW, SJ. Effectiveness of a 16-hour transdermal nicotine patch in a medical practice setting without intensive group counseling. *Arch Intern Med* 1993; 153: 1881-1890.

69. KENFORD, SL, FIORE, MC, JORENBY, DR et al. Predicting smoking cessation: who will quit with and without the nicotine patch. *JAMA* 1994; 271: 589-594.
70. JORENBY, DE, SMITH, SS, FIORE, MC et al. Varying nicotine patch dose and type of smoking cessation counseling. *JAMA* 1995; 274: 1347-1352.
71. LANCASTER T, STEAD L, SILAGY C, SOWDEN A. Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *BMJ* 2000; 321: 355-358.
72. ANDERSON JE, JORENBY DE, SCOTT WJ, FIORE MC. Treating tobacco use and dependence: An evidence-based clinical practice guideline for tobacco cessation. *Chest* 2002; 121: 932-941.
73. FIORE MC, BAILEY WC, COHEN SJ et al. Treating tobacco use and dependence. Rockville, Md.: Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2000.
74. WEST R. Helping patients in hospital to quit smoking. *BMJ* 2002; 321: 64.
75. SOARES I, CARNEIRO AV. Cessação tabágica: recomendações baseadas na evidência científica. *Rev Port Cardiol* 2002; 21: 203-215.
76. RIGOTTI NA, MUNAFO MR, MURPHY MFG, STEAD L. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients (Cochrane Review). In: *Cochrane Library*. Issue 1. Oxford: Update Software, 2002.
77. MUNAFÒ M, RIGOTTI N, LANCASTER T, STEAD L, MURPHY M. Interventions for smoking cessation in hospitalised patients: a systematic review. *Thorax* 2001; 56: 656-663.
78. LANCASTER T, STEAD LF. Individual behavioural counselling for smoking cessation (Cochrane Review). In: *Cochrane Library*. Issue 1. Oxford: Update Software, 2002.
79. HUGHES JR, GOLDSTEIN MG, HURT RD, SHIFFMAN S. Recent Advances in the Pharmacotherapy of Smoking. *JAMA* 1999; 281: 72-76.
80. ANDA RF, WILLIAMSON DF, ESCOBEDO LG et al. Depression and the dynamics of smoking: a national perspective. *JAMA* 1990; 264: 1541-1545.
81. GLASSMAN AH, HELZER JE, COVEY LS et al. Smoking, smoking cessation, and major depression. *JAMA* 1990; 264: 1546-1549.
82. COVEY LS, GLASSMAN AH, STETNER F. Depression and depressive symptoms in smoking cessation. *Compr Psychiatry* 1990; 31: 350-354.
83. GLASSMAN AH, COVEY LS, STETNER F, RIVELLI S. Smoking cessation and the course of major depression: a follow-up study. *Lancet* 2001; 357: 1929-1932.
84. NIAURA R, ABRAMS DB. Stopping smoking: a hazard for people with a history of major depression? *Lancet* 2001; 357: 1900-1901.
85. BOHADANA A, NILSSON F, RASMUSSEN T, MARTINET Y. Nicotine inhaler and nicotine patch as a combination therapy for smoking cessation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3128-3134.
86. SILAGY C, MANT D, FOWLER G, LANCASTER T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. In: *Cochrane Collaboration*, ed. *Cochrane Library*. Issue 3. Oxford: Update Software 2000.
87. SILAGY C, LANCASTER T, STEAD L, MANT D, FOWLER G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. (Cochrane Review). In: *Cochrane Library*, 1, 2002. Oxford: Update Software.
88. Nicotine replacement. *Bandolier* 1998; 5: 1-3.
89. HAJEK P, WEST R, FOULDS J, NILSSON F, BURROWS S, MEADOW A. Randomized comparative trial of nicotine polacrilex, a transdermal patch, nasal spray, and an inhaler. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2033-2038.
90. Nicotine replacement therapy for stopping smoking. *Bandolier* 2001; 8: 5-6.
91. JOSEPH AM, NORMAN SM, FERRY LH et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 1792-1798.
92. MAHMARIAN JJ, MOYE LA, NASSER GA et al. Nicotine patch therapy in smoking cessation reduces the extent of exercise-induced myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 125-130.
93. WORKING GROUP FOR THE STUDY OF TRANSDERMAL NICOTINE IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE. Nicotine replacement therapy for patients with coronary artery disease. *Arch Intern Med* 1994; 154: 989-995.
94. BENOWITZ NL, GOURLAY SG. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1422-1431.
95. BRITTON J, JARVIS MJ. Bupropion: a new treatment for smokers. *BMJ* 2000; 321: 65-66.
96. HUGHES JR, STEAD LF, LANCASTER T. Antidepressants for smoking cessation (Cochrane Review). In: *Cochrane Library*. Issue 1. Oxford: Update Software, 2002.

97. HOLM KJ, SPENCER CM. Bupropion. A review of its use in the management of smoking cessation. *Drugs* 2000; 59: 1007-1024.
98. ASCHER JA, COLE JO, COLIN JN et al. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. *J Clin Psychiatry* 1995; 56: 395-401.
99. HAYFORD KE, PATTEN CA, RUMMANS TA. Efficacy of bupropion for smoking cessation in smokers with a former history of major depression or alcoholism. *Br J Psychiatry* 1999; 174: 173-178.
100. SLEMMER JE, MARTIN BR, DAMAJ MI. Bupropion is a nicotinic antagonist. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295: 321-327.
101. HURT RD, SACHS DPL, GLOVER ED et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997; 337: 1195-1202.
102. JORENBY DE, LEISCHOW SJ, NIDES MA et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999; 340: 685-691.
103. PROCHAZKA AV. New developments in smoking cessation. *Chest* 2000; 117: 169S-175S.
104. AHFS DRUG INFORMATION 2002. American Society of Health-System Pharmacists.
105. RIGOTTI NA. Treatment options for the weight-conscious smoker. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1169-1171.
106. DALE LC, GLOVER ED, SACHS DPL et al. Bupropion for Smoking Cessation. Predictors of Successful Outcome. *Chest* 2001; 119: 1357-1364.
107. ROCHE N, HUCHON GJ. Current issues in the management of chronic obstructive pulmonary diseases. *Respirology* 1997; 2: 215-229.
108. SCANLON PD, CONNETT JE, WALLER LA et al. Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary disease: the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 381-390.
109. PAUWELS RA. National and international guidelines for COPD: the need for evidence. *Chest* 2000; 117: 20-22S.
110. TASHKIN DP, KANNER R, BAILEY W et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1571-1575.
111. HAYS JT, HURT RD, RIGOTTI NA et al. Sustained-release bupropion for pharmacological relapse prevention after smoking cessation. *Ann Intern Med* 2001; 135: 423-433.
112. SILAGY C, FORMICA N. Place of bupropion in smoking-cessation therapy. *Lancet* 2001; 357: 1550.
113. GUIDANCE ON THE USE OF NICOTINE REPLACEMENT THERAPY (NRT) AND BUPROPION FOR SMOKING CESSATION. <http://www.nice.org.uk/>
114. PROCHAZKA AV, WEAVER MJ, KELLER RT et al. A randomized trial of nortriptyline for smoking cessation. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2035-2039.
115. HUGHES JR, STEAD LF, LANCASTER T. Anxiolytics for smoking cessation (Cochrane Review). In: *Cochrane Library*. Issue 1. Oxford: Update Software 2002.
116. GOURLAY SG, STEAD LF, BENOWITZ NL. Clonidine for smoking cessation (Cochrane Review). In: *Cochrane Library*. Issue 1. Oxford: Update Software, 2002.
117. ROSE JE, BEHM FM, WESTMAN EC et al. Mecamylamine combined with nicotine skin patch facilitates smoking cessation beyond nicotine patch treatment alone. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56: 86-99.
118. ROSE JE, BEHM FM, WESTMAN EC et al. Nicotine-mecamylamine treatment for smoking cessation: the role of pre-cessation therapy. *Exp Clin Psychopharmacol Ther* 1998; 6: 331-343.
119. LANCASTER T, STEAD LF. Mecamylamine (a nicotine antagonist) for smoking cessation (Cochrane Review). In: *Cochrane Library*. Issue 1. Oxford: Update Software 2002.
120. STEAD LF, HUGHES JR. Lobeline for smoking cessation (Cochrane Review). In: *Cochrane Library*. Issue 1. Oxford: Update Software 2002.
121. DAVID S, LANCASTER T, STEAD LF. Opioid antagonists for smoking cessation (Cochrane Review). In: *Cochrane Library*. Issue 1. Oxford: Update Software 2002.
122. LANCASTER T, STEAD LF. Silver acetate for smoking cessation (Cochrane Review). In: *Cochrane Library*. Issue 1. Oxford: Update Software 2002.
123. ACUPUNCTURE TO STOP SMOKING. *Bandolier* 2000; 7: 7-8.
124. WHITE AR, RAMPES H, ERNST E. Acupuncture for smoking cessation (Cochrane Review). In: *Cochrane Library*. Issue 1. Oxford: Update Software 2002.
125. ABBOT NC, STEAD LF, WHITE AR et al. Hypnotherapy for smoking cessation. In: *Cochrane Collaboration*. *Cochrane Library*. Issue 3. Oxford: Update Software, 2000.
126. STOVER DE. Women smoking, and lung cancer. *Chest* 1998; 113: 1-2.
127. SARGENT JD, BEACH ML, DALTON MA et al. Effect of seeing tobacco use in films on trying smoking among adolescents: cross sectional study. *BMJ* 2001; 322: 1394-1397.

128. GLANTZ AS. Smoking in teenagers and watching films showing smoking. *BMJ* 2001; 323: 1378-1379.
129. HUSSAIN SF, TJEDER-BURTON S, CAMPBELL IA, DAVIES PD. Attitudes to smoking and smoking habits among hospital staff. *Thorax* 1993; 48: 174-175.
130. KOHLER CL, BAILEY WC. Tobacco dependence, a chronic disease. *Chest* 2002; 121: 686-687.
-