

TABAGISMO - PARTE 2

Autoria: Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia
Sociedade Brasileira de Cardiologia
Associação Brasileira de Psiquiatria
Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia
Sociedade Brasileira de Anestesiologia
Associação Brasileira de Medicina Intensiva
Sociedade Brasileira de Cancerologia
Sociedade Brasileira de Pediatria

Elaboração Final: 26 de maio de 2009

Participantes: Antônio Pedro Mirra, Ricardo Henrique S Meirelles, Irma de Godoy, Jaqueline Issa, Jonatas Reichert, Noemia Barbosa Carvalho, Aristóteles C. Alencar Filho, Aloysio Achutti, Camille Rodrigues da Silva, Sérgio Ricardo A. Santos, Luiz Alberto Hetem, João Carlos Dias, Mary Uchiyama Nakamura, Marisa Pascale Quintino, Cristina M Cantarino, Ana Cristina Pinho Mendes Pereira, Florentino Fernandes Mendes, Nadia Maria da Conceição Duarte, Analice Gigliotti, Ana Cecília P. Roselli Marques, Arthur Guerra de Andrade, Celso Rodrigues Silva, Instituto Nacional de Câncer/Ministério da Saúde Associação Brasileira de Estudos de Álcool e Outras Drogas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Universidade Federal de São Paulo

Descrição do método de coleta de evidência:

- Revisão sistemática de estudos experimentais e observacionais realizada por Fiore et al 2008;
- Revisão de trabalhos observacionais e experimentais, sobretudo Ensaios Clínicos Randomizados Duplo-cego;
- Revisão de estudos de meta-análise (diretrizes internacionais sobre tratamento do tabagismo, revisões Cochrane) e,
- Em todas as revisões foram identificados os estudos com evidência A para estabelecer a melhor conduta a ser traçada em relação ao tratamento do tabagismo.

Graus de recomendação e força de evidência:

A: Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.

B: Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.

C: Relatos de casos (estudos não controlados).

D: Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

Objetivos:

Elaborar recomendações para tratamento farmacológico do tabagismo fundamentado em evidências científicas consistentes.

Conflito de interesse:

Os conflitos de interesse declarados pelos participantes da elaboração desta diretriz estão detalhados na última página desta parte (2) da diretriz.

O texto completo desta parte (2) da Diretriz de Tabagismo está disponível no endereço: http://www.projetoDiretrizes.org.br/ans/diretrizes/diretrizes_xxi.pdf.

1. O tratamento farmacológico é efetivo no tratamento do tabagismo?

Sim. Para todo fumante acima de 18 anos, que consome mais de 10 cigarros/dia, interessado em parar de fumar. O uso de fármacos aumenta de 2 a 3 vezes a chance de sucesso de acordo com a medicação prescrita (tabela 1)^{1,2}(A).

Tabela 1– Eficácia dos medicamentos para tratamento tabagismo (monoterapia)

Medicação	Razão de chance (odds ratio)	Taxa de abstinência seis meses
Goma de Nicotina ou pastilha	2,2 (1,5-3,2)	26,1(19,7-33,6)
Nicotina inalatória	2,1 (1,5-2,9)	24,8(19,1-31,6)
Spray nasal Nicotina	2,3 (1,7—3,0)	26,7(21,5-32,7)
Adesivos de nicotina	1,9 (1,7-2,2)	23,4 (21,3-25,8)
Bupropiona	2,0 (1,8-2,2)	24,2 (22,2- 26,4)
Vareniclina	3,1 (2,5- 3,8)	33,2 (28,9-37,8)

Recomendação

Recomenda-se o tratamento farmacológico para todo fumante acima de 18 anos, com consumo maior do que 10 cigarros/dia, sendo esta uma medida efetiva para cessação do tabagismo.

2. O tratamento farmacológico não está bem estabelecido em fumantes com quais características?

Em fumantes que consomem menos de 10 cigarros por dia, menores de 18 anos, usuários de outras formas de tabaco¹(A).

3. Como, quando e em que doses devem ser prescritos os medicamentos que apresentam eficácia na cessação do tabagismo?

Sempre que o paciente estiver motivado a parar de fumar de forma espontânea ou quando o médico conseguir motivá-lo a parar. Deve-se avaliar o grau de dependência a nicotina, saber sobre experiência pregressa com fármacos para tabagismo, e considerar a presença de comorbidades. A prescrição deve considerar todos esses aspectos acrescidos das contraindicações, efeitos colaterais e precauções para o uso.

Adesivos de nicotina: - 21 mg; 14 mg; 7 mg em 24 h e 15 mg, 10 mg, 5 mg em 16 h.

A dose deve ser prescrita considerando consumo médio de cigarros/dia, variando de 14 mg a 21 mg/dia com o objetivo de controlar os sintomas de abstinência, podendo aumentar a dose a critério médico. A redução da dose deve ser realizada em intervalo de quatro a seis semanas, e o período total de uso deve ser de 6 a 14 semanas^{1,3,4}(A).

Goma de nicotina ou pastilhas – 4 mg e 2 mg.

Fumantes de 25 cigarros ou mais devem utilizar gomas ou pastilhas de 4 mg e fumantes de menos de 25 cigarros/dia

devem utilizar gomas de 2 mg. As gomas devem ser consumidas a cada 1 ou 2 horas ao longo de seis semanas, com redução do consumo progressiva até a 14ª semana^{6,7 1,3(A)}. As gomas devem ser mascaradas lentamente por 30 minutos em substituição aos cigarros. Recomenda-se beber um gole de água antes de mascar para regularização do pH bucal e retiradas de resíduos alimentares que possam interferir na absorção da nicotina. As pastilhas devem ser movidas de um lado para o outro da boca, repetidamente, até que ela esteja totalmente dissolvida em 20 a 30 minutos. Não morder. Recomenda-se a cessação do tabagismo ao iniciar a terapia de reposição de nicotina (TRN), devido a risco de super-dosagem de nicotina.

Bupropiona – Comprimidos de 150 mg de cloridrato de bupropiona de liberação prolongada.

Iniciar com 150 mg uma vez ao dia. No 4º dia prescrever 150 mg duas vezes. Prescrever usualmente por 12 semanas^{5,6(A)}.

Vareniclina – Comprimidos de 0,5 e 1 mg de tartarato de vareniclina.

Iniciar com 0,5 mg uma vez ao dia. No 4º dia prescrever 0,5 mg 2 vezes ao dia. No 7º dia prescrever 1 mg duas vezes ao dia. Prescrever por 12 ou 24 semanas^{7,8(A)}. A terapia com bupropiona e vareniclina não requer cessação imediata do tabagismo. Recomenda-se a interrupção do tabagismo a partir do 8º dia após o início desses medicamentos.

Embora não tenham aprovação do Food and Drug Administration (FDA) para tratamento do tabagismo e provoquem muitos efeitos colaterais existem evidências científicas de que a nortriptilina^{9(A)} e clonidina^{10(A)} sejam superiores ao placebo no tratamento do tabagismo, podendo contribuir em situações em que não se pode utilizar os medicamentos considerados de primeira linha acima mencionado.

Clonidina – dose recomendada 0,1/dia – período de até 13 semanas, com aumento progressivo da dose e com redução progressiva antes da suspensão da dose para evitar efeito rebote, com crise de hipertensão e nervosismo.

Nortriptilina – dose recomendada 75 a 100 mg – por período de 6 a 13 semanas. A dose deve ser incrementada progressivamente e o paciente deve ser orientado a parar de fumar entre 2 a 3 semanas de uso.

Recomendação

Recomenda-se que a escolha quanto à prescrição de medicamentos seja baseada no grau de dependência à nicotina, nas características individuais do paciente, incluindo co-morbidades, devendo-se também conhecer os efeitos adversos e contraindicações de cada fármaco. As doses utilizadas estão especificadas acima.

4. As contraindicações e os efeitos colaterais da terapia de reposição de nicotina, bupropiona e vareniclina interferem na prescrição destes medicamentos?

Sim, as contraindicações e efeitos colaterais dos medicamentos para tratamento do tabagismo devem ser conhecidos e considerados na prescrição do fármaco^{1,3(A)}.

CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

Adesivos de nicotina - Doenças dermatológicas que impeçam aplicação do adesivo (psoríase, dermatites de contato), período de 15 dias após episódio de infarto agudo do miocárdio, durante a gestação e amamentação.

Goma de nicotina - Incapacidade de mascar, úlcera péptica ativa, período de 15 dias após infarto agudo do miocárdio.

Pastilha de nicotina – úlcera péptica ativa, período de 15 dias após infarto agudo do miocárdio.

Bupropiona - Absoluta: risco de convulsão (antecedente de convulsão, epilepsia, convulsão febril na infância, anormalidades conhecidas no eletroencefalograma); alcoolismo; uso de inibidor da monoaminoxidase (IMAO); uso de outros medicamentos contendo bupropiona; doença cerebrovascular; tumor no sistema nervoso central, traumatismo craniano.

Precauções no uso - Pacientes diabéticos insulino-dependente, insuficiência hepática, hipertensão arterial não controlada, uso de carbamezipina, cimetidina, barbitúricos, fenitoína, corticoesteróides sistêmicos, teofilina, pseudoefedrina.

Vareniclina- absoluta – em pacientes com insuficiência renal terminal, grávidas e mulheres amamentando. Ajuste de dose em paciente com insuficiência renal grave (verificar tabela de ajuste).

Precaução no uso em pacientes com histórico de doenças psiquiátricas como depressão grave, transtorno bipolar, síndrome do pânico.

EFEITOS COLATERAIS

Adesivos de nicotina - Os efeitos adversos mais comumente referidos são prurido e vermelhidão no local de aplicação dos adesivos. O rodízio é aconselhável para contornar este problema. Alguns pacientes podem desencadear reações alérgicas à cola do adesivo, sendo necessária a suspensão da medicação.

Goma de nicotina - Dor epigástrica, náusea, dor na articulação temporomandibular. A mastigação de forma lenta é indicada para evitar estes problemas.

Pastilha de nicotina - Pode provocar sensação parestésica na língua e boca, dor epigástrica e náusea.

O excesso de nicotina pode determinar sintomas como enjoo, náusea, taquicardia, crise de hipertensão arterial - Esses

sintomas podem ser ocasionados pelo uso de doses excessivas de reposição de nicotina ou pelo uso concomitante de cigarros com adesivos e gomas.

Bupropiona - Os efeitos colaterais mais habitualmente referidos são: boca seca, insônia (sono entrecortado) e constipação intestinal. A insônia, na maioria dos casos, regride até a 4ª semana do uso. Para alívio ou prevenção da insônia recomenda-se o uso da primeira dose da medicação pela manhã e a segunda dose 8 horas após, evitando ingestão noturna para não agravar a insônia. Outros efeitos referidos em menor proporção são: dor epigástrica; tontura; tremores e taquicardia. A maioria dos efeitos não requer a suspensão do tratamento, muitas vezes ajuste da dose é suficiente para manuseio do problema.

A associação de bupropiona com reposição de nicotina, principalmente adesivos, pode elevar a pressão arterial; por esta razão, deve-se avaliar a pressão arterial em todas as consultas.

Vareniclina - O efeito colateral mais esperado com uso desta substância é a náusea (30% dos pacientes). Este efeito é minimizado ingerindo a medicação após refeições e com um copo cheio de água. Menos de 3% dos pacientes suspendem a medicação por este efeito. Outros efeitos referidos em menor proporção são: insônia, sonhos anormais (lembrança dos sonhos e conteúdo real) e flatulência, que em algumas circunstâncias necessitam de redução da dose (1 mg/dia), mas raramente determinam suspensão da medicação.

Recomendação

Recomenda-se o conhecimento, por parte do profissional de saúde, das contraindicações e efeitos adversos dos medicamentos.

5. A associação de medicamentos é mais eficaz que a monoterapia na cessação do tabagismo?

O número de estudos que comparou os efeitos da monoterapia e da terapia combinada é pequeno e, portanto, as evidências são insuficientes para recomendação do uso da terapia combinada^{1,3(A)}^{11(B)}^{12(D)}. Entretanto, entre as combinações de primeira linha existem evidências que as combinações são efetivas quando comparadas a placebo e podem ser consideradas no tratamento do tabagismo. As combinações que se mostraram efetivas foram o uso prolongado de adesivos de nicotina (>14 semanas) + outra forma de reposição de nicotina (goma ou spray) e adesivo de nicotina + inaladores de nicotina^{13,14(A)}.

Há relato da associação de inaladores de nicotina e bupropiona^{15(A)}. O uso de adesivo de nicotina + bupropiona é a única associação aprovada pelo FDA^{1,3,6(A)}^{12(D)}. Alguns estudos sugerem que a combinação de medicações pode ser utilizada para melhorar o controle dos sintomas de abstinência; entretanto, devem ser levados em consideração o aumento dos efeitos adversos, a preferência do paciente e o aumento do custo do tratamento^{1(A)}.

Recomendação

A eficácia da associação de medicamentos no tratamento da

cessação do tabagismo ainda não foi comparada de maneira consistente ao tratamento monoterápico. Pode ser utilizada em casos especiais, devendo ser considerado o aumento de efeito adverso.

6. A extensão do tratamento de tabagismo além de 12 semanas traz benefícios adicionais na cessação do tabagismo?

A suspensão da medicação após as 12 semanas de tratamento é a conduta recomendada. Entretanto, fumantes que referem sintomas de abstinência persistentes e/ou que apresentaram recaída após suspensão da medicação em tratamentos anteriores podem obter benefícios do uso prolongado de medicações. O uso prolongado de goma de nicotina (≥ 6 meses) parece ser mais eficaz que o uso no período recomendado (12 semanas) e não está associado com risco conhecido à saúde ou desenvolvimento de dependência^{16(B)}^{17,18(A)}. Além disso, alguns estudos com uso de bupropiona, vareniclina e algumas formas de TRN durante períodos ≥ 6 meses^{8,19,20(A)} mostram benefícios; entretanto, há necessidade de estudos adicionais para avaliar a eficácia da terapia estendida^{1,3(A)}.

Recomendação

Recomenda-se que o tratamento medicamentoso seja utilizado durante 12 semanas, e em seguida, suspenso. Pacientes com sintomas de abstinência persistentes e/ou recaída pós suspensão do tratamento podem se beneficiar do uso prolongado das medicações.

CONFLITO DE INTERESSE

Godoy I: Investigadora Principal de Pesquisa Clínica patrocinada pelo Laboratório Pfizer; Issa JS: Investigadora Principal de Pesquisa Clínica e palestrante em eventos médicos patrocinada pelo Laboratório Pfizer. Reichert J: recebeu honorários por apresentação de palestra patrocinado pelo Laboratório Pfizer. Alencar Filho AC: Recebeu honorários para apresentação de palestras em reuniões científicas e em Congresso patrocinado pelo Laboratório Astra Zeneca, Biolab e Laboratório Pfizer; Silva CR: recebeu honorários para consultoria patrocinada pela Eurofarma Laboratório; Santos SRA: recebeu honorários para elaborar e ministrar programas de educação para médicos, participar de estudo clínico internacional e participar de congresso patrocinado pelo Laboratório Pfizer; Gigliotti A: Recebeu honorários por comparecimento a simpósio, apresentação de conferência, organização de ensino e consultoria patrocinada pelo Laboratório Pfizer.

Referências

- 2008 PHS Guideline Update Panel, Liaisons, and Staff. Treating tobacco use and dependence: 2008 update U.S. Public Health Service Clinical Practice Guideline executive summary. *Respir Care* 2008;53:1217-22.
- Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al. Efficacy of Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ Nicotinic Acetylcholine receptor Partial Agonist, vs Placebo or Sustained-Release Bupropion for Smoking Cessation: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2006;296:56-63.
- Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel, Liaisons, and Staff. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *Am J Prev Med* 2008;35:158-76.
- Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy

- for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(3):CD000146.
5. Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, Dale LC, et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997;337:1195-202.
6. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340:685-91.
7. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, et al. Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;296:47-55.
8. Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR, et al. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:64-71.
9. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Nortriptyline for smoking cessation: a review. *Nicotine Tob Res* 2005;7:491-9.
10. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NT. Clonidine for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004.
11. Ranney L, Melvin C, Lux L, McClain E, Lohr KN. Systematic Review: Smoking Cessation Intervention Strategies for Adults and Adults in Special Populations. *Annals of Internal Medicine* 2006;145:845-56.
12. Reichert J, de Araújo AJ, Gonçalves CM, Godoy I, Chatkin JM, Sales MP, et al. Diretrizes para Cessaç o do Tabagismo - 2008. *J Bras Pneumol* 2008;34:845-80.
13. Blondal T, Gudmundsson LJ, Olafsdottir I, Gustavsson G, Westin A. Nicotine nasal spray with nicotine patch for smoking cessation: randomised trial with six year follow up. *BMJ* 1999;318:285-8.
14. 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;160:3128-34.
15. Croghan IT, Hurt RD, Dakhil SR, Croghan GA, Sloan JA, Novotny PJ, et al. Randomized comparison of a nicotine inhaler and bupropion for smoking cessation and relapse prevention. *Mayo Clin Proc* 2007;82:186-95.
16. Hughes JR, Wadland WC, Fenwick JW, Lewis J, Bickel WK. Effect of cost on the self-administration and efficacy of nicotine gum: a preliminary study. *Prev Med* 1991;20:486-96.
17. Murray RP, Bailey WC, Daniels K, Bjornson WM, Kurnow K, Connett JE, et al. Safety of nicotine polacrilex gum used by 3,094 participants in the Lung Health Study. Lung Health Study Research Group. *Chest* 1996; 109:438-45.
18. Nides MA, Rakos RF, Gonzales D, Murray RP, Tashkin DP, Bjornson-Benson WM, et al. Predictors of initial smoking cessation and relapse through the first 2 years of the Lung Health Study. *J Consult Clin Psychol* 1995;63:60-9.
19. Covey LS, Glassman AH, Jiang H, Fried J, Masmela J, LoDuca C, et al. A randomized trial of bupropion and/or nicotine gum as maintenance treatment for preventing smoking relapse. *Addiction* 2007;102:1292-302.
20. Killen JD, Fortmann SP, Murphy GM Jr, Hayward C, Arredondo C, Cromp D, et al. Extended treatment with bupropion SR for cigarette smoking cessation. *J Consult Clin Psychol* 2006;74:286-94.