

Efeitos do Tabagismo na Saúde e Terapêutica Farmacológica de Primeira Linha na Cessação Tabágica

Tobacco Smoking Health Effects and First-Line of Pharmacological Therapy for Ceasing Tobacco Smoking

Paulo Mota

Resumo

Pelo seu impacto na mortalidade, o tabaco  , presentemente, a mais potente arma de destrui o maciça existente no nosso planeta. A abordagem do tabagismo   fundamental na preven o quer primária, quer secundária das patologias por ele provocadas. Existem atualmente três fármacos considerados de primeira linha na cessa o tabágica (nicotina, bupropiona e vareniclina), com benefícios conhecidos, devendo, contudo, ser bem avaliados os potenciais riscos da sua utiliza o nestes doentes.

Palavras-Chave: Agonistas Nicotínicos; Benzazepinas; Burpropiona; Cessa o Tabágica; Perturba es por Uso de Tabaco; Quinoxalinas

Introdu o

O consumo de tabaco   um grave problema de Saúde Pública, sendo a maior causa isolada de mortalidade prevenível a nível mundial.¹ Estima-se que, no ano 2000, ocorreram no nosso planeta cerca de cinco milhões de mortes prematuras atribuíveis ao consumo de tabaco, sendo que as doenças cardiovasculares, a doença pulmonar obstrutiva cr nica e o cancro do pulmão foram as causas mais importantes de mortalidade e de incapacidade neste contexto.² Se não se conseguir alterar o atual curso dos acontecimentos, estima-se que, no ano de 2030, morrerão oito milhões de pessoas por doenças relacionadas com o consumo de tabaco e que, mantendo este ritmo de crescimento, o século XXI terminará com um total de um bilhão de mortes,³ pelo que o tabaco   considerado a mais potente arma de destrui o maciça existente no nosso planeta.

DOENÇAS ASSOCIADAS AO CONSUMO DE TABACO E CONSEQUÊNCIAS PARA A SAÚDE

São várias as situa es clínicas relacionadas com o consumo de tabaco, algumas delas perfeitamente consolidadas em termos de evidência científica (tomada pública por entidades como o Center for Diseases Control and Prevention, que publica os relatórios do U.S. Surgeon General e o Environmental Protection Agency dos Estados Unidos), enquanto outras se encontram ainda em fase de estudo e investiga o.

Abstract

Due to its impact on mortality, tobacco is currently the most powerful weapon of mass destruction on our planet. Tobacco smoking approach is critical to a primary or secondary prevention of related pathologies. There are currently three drugs considered to be first-line smoking cessation therapy (nicotine, bupropion and varenicline) with known benefits against which we should evaluate the potential risks of using it in these patients.

Keywords: Benzazepines; Bupropion; Nicotinic Agonists; Quinoxalines; Smoking Cessation; Tobacco Use Disorder

Destacam-se, como efeitos agudos no aparelho respirat rio, a exacerba o de asma br nquica,^{4,5} a irrita o sensorial (olhos e mucosa nasal),⁶ a constipa o,⁷ a pneumonia bacteriana,^{4,5} (o tabaco condiciona quer um aumento da coloniza o bacteriana da árvore respiratória quer uma altera o da flora envolvida⁷) e o pneumotórax espontâneo.^{8,9} O tabaco condiciona, também, o desenvolvimento de quadros respiratórios cr nicos como a doença pulmonar obstrutiva cr nica,¹⁰⁻¹⁶ a doença do interstício pulmonar associada a bronquiolite respiratória (*respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease*),¹⁷ a pneumonia intersticial descamativa (desquamative interstitial pneumonia),¹⁸ a histiocitose pulmonar de células de Langerhans,^{17,19,20} as formas mais graves de asbestose²¹ e a doença do interstício pulmonar associada   artrite reumatoide.²²

Existe, atualmente, evidência suficiente para inferir uma rela o causal entre tabagismo e um maior risco de doença por *Mycobacterium tuberculosis*, mortalidade aumentada por tuberculose e risco de tuberculose recorrente.²³

  um dado adquirido que o tabagismo   um fator de risco major para o aparecimento de doenças cardiovasculares condicionando o aparecimento, quer de aterosclerose subclínica,^{4,5,24} quer de doença coronária,²⁵ hipertensão arterial^{26,27} e morte súbita card ica.^{4,5,28}

Presentemente existe evidência suficiente para concluir que existe uma rela o causal entre o tabagismo ativo nos adolescentes e adultos jovens e a ocorrência de aterosclerose incipiente da aorta abdominal em adultos jovens.²⁹

Os fumadores têm uma incidência superior de doenças vasculares como a arterite dos membros inferiores, a tromboangeíte obliterans (doença de Buerger), o aneurisma da aorta abdominal e a flebite periférica (muitas vezes condicionando tromboembolismo pulmonar em fumadoras que utilizam contraceptivos orais).^{4,5,30}

O tabagismo, quer o ativo, quer o passivo é, igualmente, fator de risco para acidente vascular cerebral.^{4,5,23,27}

Destacam-se como efeitos no globo ocular condicionados pelo tabagismo as cataratas,³¹ a degenerescência macular³² e o agravamento da retinopatia diabética.³³ Existe evidência suficiente para inferir uma relação causal entre o tabagismo e formas neovasculares e atróficas de degenerescência macular relacionada com a idade.²³

O tabaco é a maior causa isolada de mortalidade pelo cancro nos Estados Unidos,³⁴ condicionando o desenvolvimento de cancro do pulmão,^{4,5,36} da laringe,^{4,5} de lesões pré-malignas da cavidade oral (leucoplasias e eritropias),^{37,38} de cancro da cavidade oral, de cancro do esófago,^{4,5} de cancro do estômago,^{4,5,32,40} de cancro do pâncreas,^{4,5,37} de cancro da bexiga, de células renais e do bacinete,^{4,5,36,41} de cancro do colo do útero,^{4,5} de cancro colo-retal,^{42,43,44} de leucemia mieloide aguda^{4,45} e, apesar da evidência não ser tão sólida como em relação a outros cancros, existem suspeitas de que possa haver associação entre o tabagismo e a neoplasia do fígado.^{4,5,40}

Em relação ao pulmão, existe evidência suficiente para concluir que o risco de desenvolver adenocarcinoma do pulmão com a exposição ao fumo do tabaco tem vindo a aumentar desde os anos 1960 e que, desde os anos 1950 as alterações de design e de composição dos cigarros tem contribuído para este aumento.²³

Existe evidência suficiente para identificar mecanismos pelos quais o fumo do tabaco pode provocar o cancro da mama; contudo, essa evidência é somente sugestiva em relação à atribuição de uma causalidade entre o tabagismo ativo e esta forma de cancro.⁴

Em relação ao carcinoma hepatocelular, existe atualmente evidência quanto a relação causal com o aparecimento deste tipo histológico.²³

O mesmo se passa em relação aos pólipos adenomatosos do cólon, o carcinoma colorectal e a causalidade pelo tabagismo.²³

Em relação ao cancro da próstata, embora não haja evidência de relação causal pelo tabagismo, existe evidência de uma maior mortalidade, um maior risco de doença avançada e de menor diferenciação do tumor em fumadores, bem como de um maior risco de progresso de doença independentemente do estágio e do grau histológico.²³

De uma forma geral, quer em doentes quer em sobreviventes de cancro, existe evidência suficiente da relação causal do tabagismo com consequências adversas para a saúde, um aumento da mortalidade geral e específica para o cancro e o risco de desenvolvimento de um segundo tumor primitivo relacionado com o tabaco (como o cancro do pulmão), sendo que a cessação tabágica melhora o prognóstico de doentes com cancro.²³ Existe ainda evidência sugestiva mas não suficiente entre o tabagismo e o risco de recorrência, pior resposta à terapêutica e aumento da toxicidade relacionada com o tratamento do cancro.²³

O tabagismo relaciona-se com a doença periodontal^{4,5,46} e com a perda parcial ou completa de dentição.^{43,47}

O consumo de tabaco encontra-se ligado à doença de refluxo gastroesofágico, pelo que a cessação tabágica encontra-se entre as medidas gerais de controlo desta doença; este efeito sobre o esófago parece ser mediado pela nicotina, pelo que queixas de pirose, mesmo ligeiras, são relativamente frequentes em utilizadores de terapêutica de substituição nicotínica e que a remoção de adesivos transdérmicos de nicotina durante a noite faz diminuir o

número de episódios de refluxo.

O tabaco condiciona o agravamento da diabetes tipo 2^{48,49} e o risco de desenvolvimento de lesões renais e insuficiência renal é superior nos diabéticos fumadores.⁵⁰ Existe evidência suficiente para relacionar o tabagismo com o aparecimento de diabetes, sendo que o risco é 30 a 40% maior nos fumadores ativos e que há uma relação dose-resposta entre o número de cigarros fumados e o risco de desenvolver diabetes.²³

O tabagismo parece associar-se a um risco aumentado de desenvolvimento de doenças tiroideias autoimunes.⁵¹ O efeito mais dramático do tabagismo sobre a glândula tiroideia é a sua associação com a doença de Graves, sobretudo com formas mais graves de oftalmopatia.^{52,53}

O tabaco parece diminuir a eficácia das terapêuticas dirigidas para a oftalmopatia, como sejam a corticoterapia e a irradiação orbitária e parece aumentar o risco de progressão da mesma após terapêutica com iodo radioativo.⁵⁴

Na mulher, o tabagismo acelera ainda mais o declínio resultante da perda de densidade óssea que ocorre no período peri-menopausa e pós-menopausa.⁵⁵ Nos fumadores o risco de aparecimento e de recorrência de fraturas é maior,⁵⁶ a reparação do tecido ósseo encontra-se atrasada e o osso regenerado é anormal.^{57,58} O tabagismo parece ser um fator de risco para vários problemas de coluna, como as lombalgias, patologias discais e outras doenças degenerativas^{59,60} relacionando-se com o aumento do risco de fratura de vértebras.^{61,62}

Existe evidência suficiente da relação entre o tabagismo e a artrite reumatoide e ainda em relação a uma menor eficácia dos inibidores do fator de necrose tumoral alfa nestes doentes.²³

Um fumador apresenta um risco 12 vezes superior de compromisso do tecido cutâneo (por lesão vascular provocada pelo tabaco, cuja manifestação extrema é a necrose) que um não fumador.⁶³

O tabagismo encontra-se relacionado com a gravidade clínica da psoríase.⁶⁴

O tabagismo feminino encontra-se implicado na diminuição da fertilidade: foram encontradas associações entre o tabagismo e o atraso na concepção, por um lado, e a infertilidade por outro, de um modo particular relacionados com defeitos tubáricos. Dada a sua associação com vários fenómenos reprodutivos adversos e com várias doenças crónicas, o tabaco é, aparentemente, anti-estrogénico.⁶⁵ Parece existir um efeito nocivo da nicotina ao nível da fisiologia tubárica, comprometendo a capacidade de transporte tubárico, o que permitiria relacionar o tabagismo com a infertilidade; alguns estudos em animais sugerem que a exposição ao tabaco pode resultar ainda em destruição dos oócitos/folículos, contribuindo para a diminuição da fertilidade.^{4,5}

Existe evidência suficiente da relação causal do tabagismo materno com a gravidez ectópica e com o aborto espontâneo.²³

Existem ainda trabalhos relacionando o tabagismo com a menopausa precoce.⁶⁶ Dado o seu efeito anti-estrogénico, o fumo do tabaco pode estar implicado também em anomalias menstruais.⁶⁷ Existe alguma evidência acerca da relação entre o tabagismo e a rutura prematura de membranas, a placenta prévia e o descolamento da placenta.^{4,5}

O tabaco afeta os espermatozoides quer através do aumento dos radicais livres de oxigénio quer através da diminuição dos níveis dos anti-oxidantes no plasma seminal.^{68,69} O tabaco poderá não afetar diretamente a fertilidade, mas aumenta o risco de mutações.^{66,70}

Em relação ao desenvolvimento de malformações congénitas, existe evidência suficiente da relação entre o tabagismo materno e as fendas orofaciais; existe também evidência sugestiva, embora não suficiente, com o tabagismo materno na gravidez inicial e o desenvolvimento de pé boto.²³

Tabela 1: Formulações da TSN disponíveis em Portugal

Transdérmicas	Libertação em 24 horas	21 mg
		14 mg
		7 mg
	Libertação em 16 horas	15 mg
		10 mg
		5 mg
Orais	Gomas de mascar	4 mg
		2 mg
	Pastilhas de chupar	1,5 mg
	Comprimido de chupar	4 mg
		1,5 mg

Há evidência suficiente da relação causal do tabagismo com a disfunção erétil.²³

Entre pessoas que procuram apoio para a cessação tabágica, 25 a 40 % apresentam antecedentes de depressão major, diagnóstico quatro vezes mais frequente do que nos não fumadores.⁷¹ O consumo de tabaco apresenta, ainda, alguns efeitos na esfera psiquiátrica. Fumadores de até 25 cigarros por dia apresentam um risco de suicídio duas vezes superior ao dos não fumadores, sendo quatro vezes superior nos fumadores de mais de 25 cigarros por dia.⁷²

Há evidência suficiente de que alguns componentes do tabaco [como a nicotina, a acroleína, os ligandos dos recetores de hidrocarbonetos aromáticos (AHR), o monóxido de carbono e alguns submetabolitos] interferem com o Sistema Imunitário, encontrando-se associados a um risco aumentado de infeções pulmonares.²³

Os doentes fumadores seropositivos para o VIH apresentam um risco substancialmente aumentado de pneumonia bacteriana quando comparados com seropositivos não fumadores.⁷³ Estes doentes apresentam ainda um risco 4,75 vezes superior ao dos não fumadores para a doença fúngica invasiva provocada pelo *Cryptococcus neoformans* e calcula-se que 74% dos casos ocorram em fumadores.⁷⁴

PERSPETIVA GERAL DA CESSAÇÃO TABÁGICA

O desinteresse dos médicos pela cessação tabágica, embora possa ser considerado má prática, é explicável pelos mitos que muitos profissionais possuem de que a abordagem é excessivamente consumidora de tempo, pelo receio de prejudicarem a relação médico-doente e pela ausência de conhecimentos nesta área fundamental.⁷⁵⁻⁷⁷

A cessação tabágica requer uma abordagem multicomponente que assenta em dois pilares fundamentais: o aconselhamento (intervenção-base, abordando aspetos como a análise da conduta, os estímulos desencadeantes, a motivação, a autoeficácia, entre outros) e a terapêutica farmacológica. Sabe-se que a taxa de abstinência a longo prazo é proporcional à intensidade da intervenção-base e que a farmacoterapia associada multiplica por dois esta mesma taxa⁷⁸ pelo que, na ausência de contraindicações, esta deve ser usada.

PERSPETIVA GERAL DOS FÁRMACOS DE PRIMEIRA LINHA

São considerados fármacos de primeira linha na cessação tabágica aqueles que foram aprovados especificamente com base na sua eficácia (conseguiram provar em ensaios controlados um aumento significativo das taxas de abstinência a longo prazo) e perfil de segurança, reconhecendo-se, atualmente, três fármacos com estas característi-

cas: a nicotina (nas suas diferentes formulações, genericamente designadas como terapêutica de substituição nicotínica ou TSN), a bupropiona e a vareniclina. Existem outros fármacos com eficácia comprovada, como a nortriptilina e a clonidina; contudo, o seu perfil de efeitos adversos é menos favorável, pelo que são considerados de segunda linha, utilizando-se excepcionalmente. A escolha do fármaco deve ser feita, em primeiro lugar, de acordo com o perfil de efeitos adversos e a sua eficácia e, em segundo lugar, com a opção e experiência prévia do fumador bem como as suas expectativas, não sendo ainda conclusiva a superioridade de um fármaco sobre os outros.

Embora utilizados especificamente para a cessação tabágica, alguns destes fármacos, como a TSN, podem ser utilizados, igualmente, como palição de sintomas em indivíduos que não pretendem deixar de fumar mas que a isto são circunstancial e temporariamente obrigados, como é o caso de doentes internados ou passageiros de voos de longo curso. Na cessação tabágica, os fármacos são utilizados habitualmente durante um mínimo de seis a catorze semanas.²² Atualmente não existem recomendações para a sua utilização em menores de 18 anos, em fumadores de menos de dez cigarros por dia e em grávidas e mães a amamentar, dada a insuficiente evidência de eficácia e de segurança.²²

TSN

A terapêutica de substituição nicotínica consiste na administração de nicotina por via transdérmica, oral, intranasal e inalatória de modo a substituir a proveniente do tabaco.

A terapêutica de substituição nicotínica foi a primeira desenvolvida para a cessação tabágica. Na década de 60, Stefan Lichtneckert e Claes Lundgren constataram que a tripulação de submarinos na Suécia era grande consumidora de snus (uma forma de tabaco em pó humidificado usado por via oral) de modo significativamente mais frequente do que a maioria dos adultos jovens daquele país. Ao tentarem esclarecer este aparente paradoxo, verificaram que isto se devia à proibição de fumar dentro dos submarinos e que o snus permitia algum alívio à dependência do tabaco. Na sequência desta constatação, Ove Fernö, diretor de investigação numa empresa farmacêutica sueca, desenvolveu a primeira goma de nicotina.⁷⁹

No entanto, a primeira goma com prescrição e comercialização autorizada foi aprovada somente em 1978, na Suíça. Dada a segurança e comodidade de utilização, vários países autorizaram a sua venda livre na década de 90, altura em que foram comercializados os primeiros adesivos transdérmicos de nicotina.

Formulações

Atualmente, em Portugal, a TSN encontra-se disponível somente nas formulações e doses discriminadas na Tabela 1.

Indicações e posologia

Utilizam-se em adultos fumadores de mais de dez cigarros por dia em quem não existam contraindicações e que estejam dispostos a efetuar uma tentativa séria de cessação.

Os adesivos de 16 horas foram concebidos para serem utilizados durante o dia, retirando-se ao deitar, e são utilizados naqueles fumadores que tenham ou em que se preveja que possam vir a ter insónias; os adesivos de 24 horas são utilizados sobretudo naqueles que poderão ser mais susceptíveis de apresentar sintomatologia de abstinência durante a noite ou ao início da manhã. Os adesivos de 24 e de 16 horas não apresentam diferenças quanto à eficácia. Apesar das recomendações dos fabricantes, não existe evidência científica que

Tabela 2: Contraindicações

Transdérmicas	Oral
Doença dermatológica extensa (ex.: psoríase)	Inflamação da orofaringe (ex.: mucosite) Patologia têmporo-mandibular (pastilhas) Problemas dentários (pastilhas) Prótese dentária (pastilhas)

sustente a necessidade de desmame e a utilização das formulações com dosagens mais baixas, pelo que, em termos de eficácia, deverão usar-se os adesivos de 21 mg/24 horas ou de 15 mg/16 horas. Pode ser necessário, sobretudo nos meses quentes, cobrir o adesivo transdérmico com outro adesivo “neutro” (ex.: que se usam em pensos) de modo a garantir um melhor contacto com a pele: com a sudação o adesivo pode, mais facilmente, descolar-se e perder-se, diminuindo ou anulando a sua eficácia.

As pastilhas e as gomas são, habitualmente, utilizadas de duas em duas horas no período de vigília, podendo utilizar-se, nos intervalos, mais algumas em SOS. Podem utilizar-se, igualmente, unidades, em SOS, em associação com as formulações transdérmica em casos selecionados. Qualquer utilização de terapêutica oral deve ser efetuada sempre pelo menos de 15 minutos após o consumo de café ou de refrigerantes, de modo a não ver diminuída a sua eficácia.

Deve aconselhar-se a técnica correta de utilização para maximizar a eficácia e minimizar os efeitos adversos da terapêutica. Os adesivos devem ser colocados numa zona de pele seca, com poucos pelos e sem feridas, mudando diariamente de localização a cada nova aplicação, de modo a não voltar a colocar no mesmo local sem que tenha passado pelo menos uma semana, minimizando eventuais efeitos cutâneos locais. Após retirada do adesivo, este deve ser dobrado ao meio com a face colante para dentro e eliminado fora do alcance de crianças e animais, visto que a nicotina residual pode ser tóxica para estes.

As pastilhas devem ser mascadas lentamente (até sentir o sabor picante/amargo que indica o início da libertação de nicotina), interrompendo frequentemente a mastigação e permitindo o contacto da mesma com a mucosa gengival e jugal de modo o mais prolongado possível (até que o sabor se desvaneça, repetindo, então o procedimento de mascar), maximizando a absorção neste local (onde é mais eficaz) e minimizando a produção de saliva e conseqüente deglutição (o fármaco é escassamente absorvido no restante tubo digestivo e a presença de saliva com fármaco aumenta a ocorrência de efeitos adversos digestivos). O mesmo se passa com as gomas de chupar: devem ser somente ligeiramente humedecidas com os movimentos lentos da língua e imediatamente colocadas e mantidas em contacto com a mucosa gengival e jugal, pelos mesmos motivos já mencionados para as pastilhas. As gomas de 1,5 mg libertam a quantidade de nicotina equivalente às pastilhas de 2 mg.

Contraindicações/ advertências

A TSN não deve ser utilizada em doentes com úlcera gastroduodenal ativa, enfarte do miocárdio com menos de quatro semanas, arritmias graves, angor instável e hipertensão arterial não controlada. No caso da cessação tabágica de grávidas fumadoras, esta deverá ser feita, regra geral, sem o recurso à TSN, embora sabendo que o risco conhecido para a grávida e para o feto da continuação do consumo poderá ser superior ao da utilização de terapêutica farmacológica.⁸⁰⁻⁸⁶

Os fumadores e ex-fumadores apresentam um risco aumentado quer para o enfarte agudo do miocárdio, quer para outros eventos coronários; por este facto o estabelecimento de uma relação causal entre a TSN e um evento cardiovascular é problemático uma vez que os eventos cardiovasculares agudos são frequentes nos fumadores e que o risco cardíaco persiste além do tempo de cessação tabágica. Apesar da nicotina contida na TSN ter efeitos comparáveis com os do fumo do tabaco no que concerne ao aumento do trabalho cardíaco, o risco de fumar enquanto se usa a TSN não parece ser superior ao risco do fumo do tabaco isolado.^{87,93}

Um estudo desenvolvido durante cinco anos demonstrou que em fumadores são que utilizaram pastilhas de nicotina não se verificou um aumento da ocorrência de eventos cardiovasculares⁸⁸ nem a maior prevalência de alterações eletrocardiográficas, arritmias, angor ou morte súbita em utilizadores de TSN.⁸⁹ Doentes com antecedentes de enfarte do miocárdio e de acidente vascular cerebral, submetidos a TSN, não apresentam riscos acrescidos de enfarte, de acidente vascular cerebral nem de morte,⁹⁰ pelo que é segura em doentes com patologia cardiovascular estabilizada.¹⁴ Em alguns ensaios clínicos, a segurança na utilização de TSN em doentes do foro cardiovascular manteve-se inalterada apesar de alguns doentes terem utilizado TSN enquanto continuavam a fumar.^{13,91,92,93} Apesar do seu efeito vasoconstritor a nicotina, quando utilizada como fármaco, é sempre mais segura do que a manutenção do consumo de tabaco, visto que não interfere com a coagulação do sangue nem expõe o doente ao monóxido de carbono nem ao grande número de outras substâncias tóxicas contidas no fumo do tabaco.⁹⁴

A TSN tem, em Portugal, o estatuto de Medicamento Não Sujeito a Receita Médica, por se tratar, nas suas várias formulações, de um grupo de fármacos em geral seguro, com baixa incidência de efeitos secundários.⁹⁵ Contudo, o INFARMED inclui no Resumo das Características do Medicamento (RCM) para cada formulação de TSN informações mais cautelosas acerca da sua utilização em doentes com patologia cardiovascular, não como “Contraindicações” mas como “Advertências e Precauções”, referindo que devem ser sempre usados com precaução e sob aconselhamento e supervisão médica.⁸⁰⁻⁸⁶ Existem contra-indicações específicas para as várias formulações e que se descrevem na Tabela 2.

Efeitos adversos

É importante, na abordagem dos efeitos adversos da TSN, fazer o diagnóstico diferencial com a síndrome de abstinência nicotínica (nomeadamente em relação aos sintomas neuropsicológicos), de modo a decidir se é necessário diminuir ou interromper a terapêutica ou, ao contrário, elevar a dose dos fármacos em uso. A síndrome de abstinência nicotínica inclui um ou mais dos sintomas discriminados na Tabela 3.⁹⁶

Destaca-se que a diminuição da frequência cardíaca é um efeito benéfico da síndrome.

Tabela 3: Sintomas característicos do síndrome de abstinência nicotínica (segundo o DSM-IV TR)

1) humor disfórico ou deprimido
2) insônia
3) irritabilidade, frustração ou raiva
4) ansiedade
5) dificuldade para concentrar-se
6) inquietação
7) diminuição da frequência cardíaca
8) aumento do apetite ou ganho de peso

Os principais efeitos adversos da TSN são apresentados na Tabela 4.

Os efeitos adversos são minimizáveis com a correta utilização, são geralmente ligeiros e raramente obrigam à interrupção dos fármacos.

BUPROPIONA

A bupropiona é um dos dois únicos antidepressivos com evidência científica suportando a sua recomendação na cessação tabágica (o outro, a nortriptilina, é um fármaco de segunda linha). Desenvolvido e comercializado inicialmente como antidepressivo, constatou-se que fumadores com depressão diminuíam o consumo ou deixavam de fumar durante a sua utilização. No entanto, ao aplicar-se em fumadores sem depressão, constatou-se que este efeito se mantinha, supondo-se que o seu efeito na cessação tabágica é independente da sua ação antidepressiva. Trata-se de um antidepressivo atípico desenvolvido na década de 80, tendo sido a primeira molécula que não causava diminuição da libido nem aumento do apetite, ao contrário da maioria dos restantes antidepressivos. Contudo, foi retirado do mercado dos Estados Unidos em 1985 por induzir crises convulsivas nas doses então utilizadas (muito superiores às atualmente recomendadas). Apresenta efeitos inibidores da recaptção de dopamina e, mais fracamente, da noradrenalina e também antagonista dos recetores nicotínicos; contudo, desconhece-se qual é o seu verdadeiro mecanismo de ação na cessação tabágica.

Formulações

A bupropiona existe em comprimidos de libertação prolongada de 150 e 300 mg.

Indicações e posologia

Apresenta as mesmas indicações da TSN: utilizam-se em adultos fumadores de mais de dez cigarros por dia em quem não existam contraindicações (excetuando grávidas e lactantes) e que estejam dispostos a efetuar uma tentativa séria de cessação.

Embora a proposta inicial do fabricante fosse a da administração de 150 mg/dia, durante três dias, seguida de 300 mg/dia a partir do quarto dia, não existe evidência que suporte uma maior eficácia da posologia de 300 mg/dia em relação à de 150 mg/dia, pelo que esta é a posologia recomendada e que minimiza a ocorrência de efeitos adversos. A bupropiona deve ser iniciada duas semanas (uma semana no mínimo) antes da data prevista para o início da cessação, de modo a atingir níveis plasmáticos terapêuticos. Deve ser utilizada durante pelo menos oito semanas e pode ser interrompida sem necessidade de desmame.

Tabela 4: Principais efeitos adversos da TSN

Formulação	Locais	Sistémicos
Transdérmicas	Prurido local Sensação de queimadura Eritema Exantema	Cefaleias Tonturas, vertigens Dispepsia Palpitações Insónias
Orais	Secura de boca Úlcera orais Dor mandibular Odinofagia Mal sabor na boca	Ardor epigástrico Náuseas Soluços Flatulência Meteorismo

Contraindicações/ advertências

Tal como para a TSN, a bupropiona não deve ser utilizada em doentes com enfarte do miocárdio com menos de quatro semanas, arritmias graves, angor instável e hipertensão arterial não controlada. Não se recomenda a sua utilização na gravidez.

A utilização de bupropiona em fumadores com patologia cardiovascular, incluindo a hipertensão arterial, é eficaz e não apresenta efeitos adversos cardiovasculares significativos.⁹⁷⁻⁹⁹

Não deve ser utilizada em doentes com doença bipolar pelo risco de induzir uma crise maníaca.

Dado que o risco de convulsões (efeito adverso mais grave) é superior ao de outros antidepressivos, recomenda-se precaução, evitando-se a sua utilização em doentes de risco. Neste grupo inserem-se os fumadores com pelo menos uma das situações descritas na Tabela 5.

Efeitos adversos

Destacam-se como principais efeitos adversos os neuropsicológicos (insónias, cefaleias), digestivos (náuseas) e dermatológicos (prurido e urticária), sendo maioritariamente dose-dependentes, minimizados com a administração de 150 mg/dia. Raramente requerem a suspensão do medicamento, excetuando os de ordem dermatológica.

Refere-se que alguns dos efeitos adversos, como a insónia e as cefaleias podem estar em relação com a própria cessação tabágica.

VARENICLINA

A vareniclina é um derivado da citisina, agonista colinérgico que ocorre naturalmente em diversas plantas da família das favaceas e que tem sido usado como medicamento desde há mais de quatro décadas nos países do antigo Bloco do Leste (comercializado pela primeira vez na Bulgária em 1964) graças ao seu muito baixo custo, apesar da menor eficácia e maior toxicidade quando comparado com outros similares. Dada a necessidade de se desenvolver uma molécula mais eficaz e menos tóxica, a investigação prosseguiu até a obtenção da vareniclina, que é um agonista parcial dos recetores nicotínicos $\alpha 4\beta 2$, responsáveis por 90% da fixação de alta afinidade da nicotina.

Formulações

O fármaco é comercializado em dois tipos de embalagem: uma, inicial, contendo comprimidos de 0,5 e 1 mg com esquema em calendário, e outra, de manutenção, de 1 mg.

Tabela 5: Factores de risco de convulsões

História atual ou anterior de:	Convulsões Tumor do SNC Anorexia ou bulimia nervosa Traumatismo crânio-encefálico
Uso de fármacos que diminuam o limiar convulsivo (risco relativo)	Antipsicóticos Antidepressivos Antimaláricos Teofilina Quinolonas Corticoides sistémicos Antihistamínicos com efeito sedativo
Diabetes	
Terapêutica concomitante com IMAO	
Desmame de álcool ou benzodiazepinas	

Indicações e posologia

Administram-se 0,5 mg/dia nos primeiros 3 dias, 0,5 mg duas vezes ao dia do quarto ao sétimo dia, e 1 mg duas vezes ao dia a partir do oitavo dia. O primeiro dia de cessação deverá ser programado para o intervalo de tempo compreendido entre o 8º e o 14º dia após o início da terapêutica. A terapêutica de manutenção é de 1 mg duas vezes ao dia. Deverá administrar-se o fármaco durante pelo menos doze semanas.

Contraindicações/ advertências

A vareniclina apresenta como única contraindicação absoluta reações de hipersensibilidade à molécula. Dado não ser submetido a metabolização hepática, não há necessidade de ajuste de dose. Em doentes insuficientes renais com CCl < 50 mL/min reduz-se a dose de manutenção para 1 mg/dia.

Em relação ao uso da vareniclina em doentes do foro cardiovascular, verificou-se que esta molécula é eficaz na cessação tabágica em doentes com doença estável.¹⁰⁰ Em relação à segurança da sua utilização nestes doentes, os dados atualmente existentes são cautelosos e ainda não definitivos. Enquanto uma meta-análise canadiana apontou para um risco aumentado de eventos cardiovasculares major com a utilização de vareniclina,¹⁰¹ e cuja publicação coincidiu com o anúncio, pela United States Food and Drugs Administration (FDA), da atualização do alerta acerca do ligeiro aumento do risco de eventos cardiovasculares em fumadores com doença prévia que utilizem este fármaco,¹⁰² um estudo de coorte dinamarquês, com mais de 35 mil fumadores comparando a utilização de vareniclina com a de bupropiona, não demonstrou um aumento do risco de eventos cardiovasculares major.¹⁰³ Outra meta-análise, que incluiu 22 estudos, também não encontrou aumento da ocorrência de eventos cardiovasculares major com o uso de vareniclina.¹⁰⁴ A FDA recomenda que se pese sempre o benefício conhecido da vareniclina contra os potenciais riscos da sua utilização.²⁶ Não se recomenda a sua utilização na gravidez.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos costumam ser ligeiros. Os mais frequentemente

descritos são do foro gastrointestinal (náuseas, dispepsia, flatulência) e neuropsicológicos (insónia, sonolência, sonhos vívidos, cefaleias). A maioria destes efeitos é dose-dependente e minimizável com a deglutição do fármaco com um grande volume de água ou com alimentos e fazendo com que a segunda administração do dia se faça cerca de oito horas após a primeira de modo a afastá-la da hora de dormir; se necessário, pode reduzir-se a dose administrada a 1 mg/dia, em toma única.

Conclusão

A cessação tabágica é uma prioridade em termos de Saúde Pública e é obrigação dos profissionais de saúde aconselhar e apoiar os fumadores no seu processo de cessação. Existem atualmente fármacos com eficácia e segurança comprovados, com os quais os médicos devem estar familiarizados. ■

Conflitos de Interesse: O autor declara a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo

Correspondência: paulomotamd@gmail.com

Recebido: 24.11.2014

Aceite: 05.06.2015

Bibliografia

1. The MPOWER package. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic. Geneve:WHO;2008.
2. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet*. 2003;362:847-52.
3. Warning about the dangers of tobacco. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic. Geneve:WHO;2011.
4. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta, U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control, Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. Bethesda: CDC;2004.
5. Mota P. Efeitos do tabagismo activo para a saúde. In: Tabagismo - do diagnostico ao tratamento. 2ª ed. Lisboa:Lidel;2010.
6. Bascom R, Kulle T, Kagey-Sobotka A, Proud D. Upper respiratory tract environmental tobacco smoke sensitivity. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143:1304-11.
7. Murin S, Billelo KS, Matthay R. Other smoking-affected pulmonary diseases. *Clin Chest Med*. 2000;21:121-37.
8. Bense L, Eklund G, Wiman LG. Smoking and the increased risk of contracting spontaneous pneumothorax. *Chest*. 1987; 92:1009-12.
9. Janssen JP et al. Videothoracoscopic appearance of first and recurrent pneumothorax. *Chest*. 1995;108:330-4.
10. U.S. Surgeon General: The health consequences of smoking: Chronic obstructive lung disease. Washington: US Department of Health and Human Services; 1984.
11. Sethi JM, Rochester CL. Smoking and chronic obstructive pulmonary disease. In: *Clin Chest Med*. 2000;21:67-86.
12. Auerbach O, Hammond EC, Garfinkel L, Benante C. Relation of smoking and age to emphysema. Whole-lung section study. *N Engl J Med*. 1972;286:853-857.
13. Fletcher C. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. London:Oxford University Press;1976.
14. Tager IB, Weiss ST, Muñoz A, Rosner B, Speizer FE. Longitudinal study of the effects of maternal smoking on pulmonary function in children. *N Engl*

- J Med. 1983;309:699-703.
15. Tager IB1, Segal MR, Speizer FE, Weiss ST. The natural history of forced expiratory volumes. Effect of cigarette smoking and respiratory symptoms. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138:837-49.
 16. Burrows B, Knudson RJ, Cline MG, Lebowitz MD. Quantitative relationships between cigarette smoking and ventilatory function. *Am Rev Respir Dis.* 1977;115:195-205.
 17. Myers JL. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. In: Epler GR, editor. *Disease of the bronchioles.* New York: Raven Press;1994.p.297-305.
 18. Aubry M-C, Wright JL, Myers JL. The pathology of smoking-related lung diseases. In: *Clin Chest Med.* 2000;21:11-35.
 19. Von Essen S, West W, Sitorius M, Rennard SI. Complete resolution of roentgenographic changes in a patient with pulmonary histiocytosis X. *Chest.* 1990;98:765-767.
 20. Mogulkoc N, Veral A, Bishop PW, Bayindir U, Pickering CA, Egan JJ. Pulmonary Langerhans' Cell Histiocytosis: Radiologic Resolution Following Smoking Cessation. *Chest.* 1999;115:1452-5.
 21. Blanc PD, Golden JA, Gamsu G, Aberle DR, Gold WM. Asbestos exposure-cigarette smoking interactions among shipyard workers. *JAMA.* 1988;259:370-3.
 22. Saag KG, Kolluri S, Koehnke RK, Georgou TA, Rachow JW, Hunninghake GW, et al. Rheumatoid arthritis lung disease. Determinants of radiographic and physiologic abnormalities. *Arthritis Rheum.* 1996;39:1711-9.
 23. U.S. Department of Health and Human Services. The health consequences of smoking – 50 years of progress: a report of the Surgeon General. Atlanta: 2014. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health.
 24. Bonetti OP, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: A marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23:168-175.
 25. Villablanca AC, McDonald JM, Rutledge JC. Smoking and cardiovascular disease. Smoking and pulmonary and cardiovascular diseases. *Clin Chest Med.* 2000;21:159-72.
 26. Gropelli A, Giorgi DM, Omboni S, Parati G, Mancia G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. *J Hypertens.* 1992;10:495-9.
 27. Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Zampi I, Battistelli M, et al. Cigarette smoking, ambulatory blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. *J Hypertens.* 1995;13:1209-15.
 28. Engelstein ED, Zipes DP. Morte Súbita Cardíaca. In: *Hurst's O Coracao Compendio.* 9ª ed. Lisboa: McGraw-Hill; 2000.p. 87.
 29. McGill HC Jr, McMahan CA, Gidding SS. Preventing heart disease in the 21st century: implications of the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Study. *Circulation.* 2008;117:1216-27.
 30. Martiney Y, Bohadana A. Afecções associadas ao consumo de tabaco. In: *O Tabagismo – Da prevenção à abstinência.* 2ª ed. Lisboa: Climepsi Editores;2003. p.109-18.
 31. Christen WG, Manson JE, Seddon JM, Glynn RJ, Buring JE, Rosner B, et al. A prospective study of cigarette smoking and risk of cataract in men. *JAMA.* 1992;268:989-93.
 32. Seddon JM, Willett WC, Speizer FE, Hankinson SE. A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *JAMA.* 1996;276:1141-6.
 33. Tan JS, Wang JJ, Younan C, Cumming RG, Rochtchina E, Mitchell P. Smoking and the long-term incidence of cataract: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2008;15(3):155-61.
 34. U.S. Department of Health and Human Services (U.S. DHHS). The Health Consequences of Smoking: Cancer. A Report of the Surgeon General. Washington: US Government Printing Office; 1982.
 35. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Benefits of Smoking Cessation. (DHHS publication no. (CDC) 90-8416). Atlanta U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 1990.
 36. Fitzpatrick TM, Blair EA. Upper airway complications of smoking. *Smoking and Pulmonary and Cardiovascular Diseases.* *Clin Chest Med.* 2000;21:147-57.
 37. Kramer IR, El-Lablan N, Lee KW. The clinical features and risk of malignant transformation in sublingual keratosis. *Br Dent J.* 1978;144:171-80.
 38. English DR. The quantification of drug caused morbidity and mortality in Australia, Canberra: Commonwealth Department of Human Services and Health; 1995.
 39. Pelucchi C, La Vecchia C, Negri E, Dal Maso L, Franceschi S. Smoking and other risk factors for bladder cancer in women. *Prev Med.* 2002;35:114-20.
 40. Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001 ;10:725-31.
 41. Giovannucci E, Martínez ME. Tobacco, colorectal cancer, and adenomas: a review of the evidence. *J Natl Cancer Inst.* 1996;88:1717-30.
 42. Martínez ME, McPherson RS, Annegers JF, Levin B. Cigarette smoking and alcohol consumption as risk factors for colorectal adenomatous polyps. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87:274-9.
 43. Pogoda JM, Preston-Martin S, Nichols PW, Ross RK. Smoking and Risk of Acute Myeloid Leukemia: Results from a Los Angeles County Case-Control Study. *Am J Epidemiol.* 2002;155:546-53.
 44. Holm G. Smoking as an additional risk for tooth loss. *J Periodontol.* 1994;65:996-1001.
 45. Marwick C. Intensive smoking cessation efforts cost-effective. *JAMA.* 1996;276:1291-2.
 46. erby CA, Lapane KL, Hume AL, Babour MM, Carleton RA. Is Cigarette Smoking an Effect Modifier of the Relation between Antihypertensive Therapy and Blood Lipids? *Epidemiology.* 1997;8:48-54.
 47. Uchimoto S, Tsumura K, Hayashi T, Suematsu C, Endo G, Fujii S, Okada K. Impact of cigarette smoking on the incidence of Type 2 diabetes mellitus in middle-aged Japanese men: the Osaka Health Survey. *Diabet Med.* 1999;16:951-5.
 48. Chase HP, Garg SK, Marshall G, Berg CL, Harris S, Jackson WE, et al. Cigarette smoking increases the risk of albuminuria among subjects with type I diabetes. *JAMA.* 1991;265:614-7.
 49. Brix TH, Hansen PS, Kyvik KO, Hegedüs L. Cigarette smoking and risk of clinically overt thyroid disease: a population-based twin case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160:661-6.
 50. Utiger RD. Cigarette smoking and the thyroid. *N Engl J Med.* 1995;333:1001-2.
 51. Prummel MF, Wiersinga WM. Smoking and risk of Graves disease. *JAMA.* 1993;269:479-82.
 52. Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Bartolomei MP, et al. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophthalmopathy. *Ann Intern Med.* 1998;129:632-5.
 53. Jensen J, Christiansen C, Rodbro P. Cigarette smoking, serum estrogens, and bone loss during hormone-replacement therapy early after menopause. *N Engl J Med.* 1985;313: 973-5.
 54. Johansson C, Mellstrom D. An earlier fracture as a risk factor for new fracture and its association with smoking and menopausal age in women. *Maturitas.* 1996;24:97-106.
 55. Marsh DR, Shah S, Elliott J, Kurdy N. The Ilizarov method in nonunion, malunion and infection of fractures. *J Bone Joint Surg Br.* 1997;79:273-9.
 56. Heckman JD, Bolander ME, Bucholz RW, Heppenstall RB, Jupiter JB. Factors that affect fracture healing. *Am J Orthop.* 1997;26:161-4.
 57. An HS, Silveri CP, Simpson JM, File P, Simmons C, Simeone FA, et al. Comparison of smoking habits between patients with surgically confirmed herniated lumbar and cervical disc disease and controls. *J Spinal Disord.* 1994;7:369-73.
 58. Boshuizen HC, Verbeek JH, Broersen JP, Weel AN. Do smokers get more back pain? *Spine.* 1993;18:35-40.
 59. Jones G, White C, Nguyen T, Sambrook P, Kelly P, Eisman J. Cigarette smoking and vertebral body deformity. *JAMA.* 1995;274:1834-1835.

62. Hadley MN, Reddy SV. Smoking and the human vertebral column: a review of the impact of cigarette use on vertebral bone metabolism and spinal fusion. *Neurosurgery*. 1997; 41:116-24.
63. Smith JB, Fenske NA. Cutaneous manifestations and consequences of smoking. *J Am Acad Dermatol*. 1996;34:717-24.
64. Fortes C, Mastroeni S, Leffondré K, Sampogna F, Melchi F, Mazzotti E, et al. Relationship between smoking and the clinical severity of psoriasis. *Arch Dermatol*. 2005;141:1580-4.
65. MacMahon B, Trichopoulos D, Cole P, Brown J. Cigarette smoking and urinary estrogens. *N Engl J Med*. 1982;307:1062-5.
66. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking for Women: A Report of the Surgeon General, 1980. Washington: Public Health Service, Office of the Assistant Secretary for Health, Office of Smoking and Health; 1980.
67. Brown S, Vessey M, Stratton I. The influence of method of contraception and cigarette smoking on menstrual patterns. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988;95:905-10.
68. Fraga CG, Motchnik PA, Wyrobek AJ, Rempel DM, Ames BN. Smoking and low antioxidant levels increase oxidative damage to sperm DNA. *Mutat Res*. 1996;351:199-203.
69. Agarwal A, Prabhakaran SA, Said TM. Prevention of oxidative stress injury to sperm. *J Androl*. 2005;26:654-60.
70. Robbins WA, Elashoff DA, Xun L, Jia J, Li N, Wu G, et al. Effect of lifestyle exposures on sperm aneuploidy. *Cytogenet Genome Res*. 2005;111:371-7.
71. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with nicotine dependence. *Am J Psychiatry*. 1996;153:1-31.
72. Anda RF, Williamson DF, Escobedo LG, Mast EE, Giovino GA, Remington PL. Depression and the dynamics of smoking. A national perspective. *JAMA*. 1990;264:1541-1545.
73. Chaisson RE. Smoking cessation in patients with HIV. *JAMA*. 1994;272:564.
74. Olson PE, Earhart KC, Rossetti RJ, Newton JA, Wallace MR. Smoking and risk of cryptococcosis in patients with AIDS. *JAMA*. 1997; 277:629-30.
75. Bullen C, Whittaker R, McRobbie H, Fagerström K. A clinical imperative: assisting patients who smoke to reduce their risk of cardiovascular disease. *Prev Cardiol*. 2007 ;10(2 Suppl 1):5-9.
76. McEwen A, West R. Smoking cessation activities by general practitioners and practice nurses. *Tob Control*. 2001;10:27-32.
77. Revell CC, Schroeder SA. Simplicity matters: using system-level changes to encourage clinician intervention in helping tobacco users quit. *Nicotine Tob Res*. 2005;7(suppl. 1):S67-S69.
78. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update . Washington: US Department of Health and Human Services Public Health Service; 2008.
79. Conversation with Ove Fernö. *Addiction*. 1994;89:1215-26.
80. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento [acesso em 24 de novembro de 2014] Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=34251&tipo_doc=rcm.
81. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento [acesso em 24 de novembro de 2014] Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=23759&tipo_doc=rcm.
82. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento [acesso em 24 de novembro de 2014] Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=41317&tipo_doc=rcm.
83. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento [acesso em 24 de novembro de 2014] Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=41185&tipo_doc=rcm.
84. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento [acesso em 24 de novembro de 2014] Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=35911&tipo_doc=rcm.
85. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento [acesso em 24 de novembro de 2014] Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6069&tipo_doc=rcm.
86. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento [acesso em 24 de novembro de 2014] Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=40268&tipo_doc=rcm.
87. Benowitz NL. Pharmacology of nicotine: addiction and therapeutics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1996;36:597.
88. Murray PR, Bailey W, Daniels K, Bjorson WM, Kurnov R, Connett J, et al. Safety of nicotine polacrilex gum used by 3094 participants in the lung health study. *Chest*. 1996;109: 438-45.
89. Joseph A, Norman S, Fery L, Prochezke A, Westman E, Steel B, et al. The safety of transdermal nicotine as an aid to smoking cessation in patients with cardiac disease. *N Engl J Med*. 1996;335:1792-8.
90. Hubbard R, Lewis S, Smith C, Godfrey C, Smeeth L, Farrington P, Britton J, et al. Use of nicotine replacement therapy and the risk of acute myocardial infarction, stroke, and death. *Tob Control*. 2005;14(6):416-421.
91. Tzivoni D, Keren A, Meyler S, Khoury Z, Lerer T, Brunel P. Cardiovascular safety of transdermal nicotine patches in patients with coronary artery disease who try to quit smoking. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1998;12:239-44.
92. 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;154:989-95.
93. Benowitz N, Gourlay S. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1997;29:1422-31.
94. Rigotti N. Treatment of tobacco use and dependence. *N Engl J Med*. 2002;346:506-12.
95. http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/MAIS_NOVIDADES/MAIS_NOVIDADES/2004/22_03_2004_circular32_Nicotina.pdf
96. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). 2000 American Psychiatric Association
97. Joseph AM, Fu SS. Safety issues in pharmacotherapy for smoking in patients with cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis*. 2003;45:429-41.
98. Tonstad S, Farsang C, Klaene G, Lewis K, Manolis A, Perruchoud AP, et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J*. 2003;24:946-55.
99. Rigotti NA, Thorndike AN, Regan S, McKool K, Pasternak RC, Chang Y, et al. Bupropion for smokers hospitalized with acute cardiovascular disease. *Am J Med*. 2006;119:1080-7.
100. Rigotti NA, Pipe A, Benowitz N, Arteaga C, Garza, D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: A randomized trial. *Circulation*. 2010;121:221-9.
101. Singh S, Loke YK, Spangler JG, Furberg CD. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *CAMJ*. 2011;(183):1359-1366.
102. FDA Drug Safety Communication: Chantix (varenicline) may increase the risk of certain cardiovascular adverse events in patients with cardiovascular disease. US Food and Drugs Administration; 2011. [consultado em 10 junho 2013] Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm259161.htm>
103. Svanström H, Pasternak B, Hviid A. Use of varenicline for smoking cessation and risk of serious cardiovascular events: nationwide cohort study. *BMJ*. 2012:e7176.
104. Prochaska J, Hilton J. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012:e2856.