



www.fcts.ulusofona.pt

Grupo Lusófona | Construir Futuro

Faculdade de Ciências e
Tecnologias da Saúde



Faculdade
de Ciências e Tecnologias
da Saúde

Director
Professor Doutora
Catarina Rosado

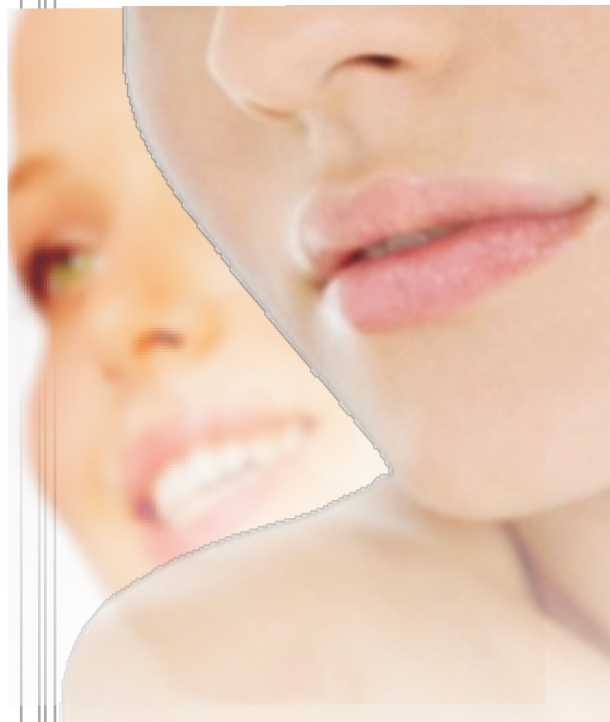
Duração/Grau/ECTS
4 Semestres / 2 Anos
Mestrado (2º ciclo)
120 ECTS

Horário
pós-laboral, realizando-se as aulas
às Sexta-Feiras e Sábados.

Atendimento
09 horas às 19 horas

www.ulusofona.pt

2º
ciclo



Mestrado Ciências Dermato- Cosméticas

2010



UNIVERSIDADE LUSÓFONA
de Humanidades e Tecnologias
Humani nihil alienum





www.fcts.ulusofona.pt

Grupo Lusófona | Construir Futuro

Faculdade de Ciências e
Tecnologias da Saúde



Faculdade
de Ciências e Tecnologias
da Saúde
Universidade Lusófona



www.ulusofona.pt
Director
Professor Doutor
Mário Bernardo
Sub-Directora
Dra. Maria Irene Pissarra
Duração/Grau/ECTS
4 Semestres / 2 Anos
Mestrado (2º ciclo)
120 ECTS
Atendimento
das 09 horas às 19 horas

Mestrado

Cuidados
Continuados
Integrados



UNIVERSIDADE LUSÓFONA
de Humanidades e Tecnologias
Humani nihil alienum

2º
CICLO



“Com Fumo ou Sem Fumo” Não É a Questão! Dependência da Nicotina, que Tratamento?

*“Smoke or smokeless “ is not the question!
Nicotine Addiction, which treatment?*

Amilcar Roberto

Laboratório de Toxicologia Experimental Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologias, Av. do Campo Grande
376, 1749-026, Lisboa, Portugal
E-mail: amilcar.roberto@gmail.com

Resumo

A dependência da nicotina tem efeitos muito perigosos para a saúde, especialmente se a sua via de entrada é a respiratória feita através do fumo do tabaco. A cessação do acto de fumar e a desintoxicação da nicotina são objectivos da Organização Mundial da Saúde (OMS) e da União Europeia. Há produtos derivados do tabaco que são usados de forma diferente de fumar, como por exemplo, a inspiração, mascar, e sugar. Efeitos nocivos destas formas de consumo são também evidentes, contudo em menor extensão do que os causados pelo fumo. Os países Nórdicos têm uma longa e antiga tradição do uso de uma pasta húmida de tabaco que é colocada debaixo do lábio superior aqui designada por “snus”. Apenas 12% dos homens entre os 16 e os 84 anos de idade são fumadores diários na Suécia, enquanto que a percentagem de mulheres é 21%. Decorre um debate nos países Nórdicos, desde o início dos anos 90 do século passado, sobre os possíveis benefícios ganhos com a substituição do acto de fumar pelo “snussar”, isto é, o uso do “snus” e a introdução de derivados do tabaco sem fumo como uma via para a cessação de fumar. Deixar de fumar e a desabituação da nicotina requerem estratégias definidas por várias organizações e entidades oficiais. Acções recomendadas incluem a farmacoterapia e as intervenções no comportamento, contudo, os resultados atingidos estão longe dos desejados e novas abordagens estão a ser investigadas.

Palavras chave: tabaco, nicotina, sem-fumo, dependencia, snus sueco

Abstract

Nicotine addiction has very harmful effects on the health, especially if the intake via is the respiratory made by tobacco smoke. Smoking cessation and nicotine detoxification are goals for the World Health Organization and European Union. There is tobacco products used in another forms than smoking, such as snuffing, chewing and sucking. Deleterious effects of these forms of consumption are also evident although in less extension than those caused by smoking. Nordic countries have a long and old tradition to use moist snuff, called “snus”. Only 12% of men between 16 and 84 years smoke daily in Sweden, while women that traditionally do not use snus, are 21%. A debate is ongoing in Nordic countries since the beginning of 90s of past century on the possible benefits gained with the substitution of smoking by “snusing”, i.e., the use of snus and the introduction of smokeless tobacco products as a way to smoking cessation. To quit smoking and remove the nicotine dependence requires strategies which have been defined by several official entities and organisations. Common actions include pharmacotherapy and behavioural interventions, although, the results achieved are far from those desired and new approaches are under investigation.

Key words: tobacco, nicotine, smokeless, addiction, Swedish snus

Recebido em 05/04/2010

Aceite em 26/04/2010

Rev. Lusófona de Ciências e Tecnologias da Saúde, 2010; (7) 1: 11-20

Versão electrónica: <http://revistas.ulusofona.pt/index.php/revistasauade>

Introdução

A nicotina é um alcalóide produzido por plantas da família das Solanaceae, especialmente das espécies *Nicotiniana* principalmente a *tabacum* (L). Pequenas quantidades da ordem da 2-7 µg/kg podem ser também encontradas noutras Solanaceae como as batatas, tomates, beringelas e pimentos ⁽¹⁾. A nicotina é uma substância das mais estudadas quer do ponto de vista da toxicologia quer da farmacologia, com acção altamente tóxica dependente da espécie e da via de administração. Valores para a dose letal 50% podem variar entre DL50 5.9/kg por via intraperitoneal para o murganho até uma DL50 140 mg/kg por via cutânea para o rato ⁽²⁾. Em humanos estima-se que por via oral a dose letal por situar-se entre 0,5 e 1mg/kg de peso corporal correspondendo à ingestão de cerca de 30g de tabaco.

A dependência da nicotina e as suas consequências directas e indirectas na saúde humana tem sido discutida continuamente desde há muito tempo.

Apesar da alta toxicidade aguda da nicotina, os efeitos mais perigosos para a saúde humana são provocados indirectamente devidos à adição e às acções relacionadas com a redução dos sintomas de abstinência.

Hoje em dia, a forma mais comum de uso a nicotina é via fumo do tabaco. Contudo, outras formas tais como inspirar, mascar e sugar são também usadas em maior ou menor extensão. A Suécia tem uma longa tradição de usar “snus”, uma pasta húmida de tabaco que é colocada debaixo do lábio superior, designada muitas vezes na literatura como “Swedish snus”. Os outros países Escandinavicos também são utilizadores do snus, mas em consequência da proibição da venda no espaço da União Europeia (UE) desde 1992 de produtos de tabaco para uso oral (Directiva 92/41/EEC) e a manutenção da proibição no artigo 8 da Directiva para os Produtos de Tabaco (2001/37/EC), somente a Suécia (a quem foi concedida derrogação da proibição) e a Noruega (que sendo apenas membro da Área Económica Europeia não é abrangidas por aquelas directivas) continua a ser autorizada a venda de snus. A Organização Mundial de Saúde produziu e aprovou 2 documentos, a WHO Framework Convention on Tobacco Control (WHO FCTC), hoje subscrita por 168 países, e a WHO Policy Recommendations for Smoking Cessation and Treatment of Tobacco Dependence, documentos de importância estratégica para a melhoria da saúde humana mas longe de serem aceites sem fortes disputas entre grupos de interesse, investigadores e entidades oficiais. Por outro lado o Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks (SCENIHR) da UE emitiu opinião sobre os efeitos dos produtos do tabaco sem fumo na saúde que constituiu uma base para estas decisões políticas sobre o uso do

Introduction

Nicotine, is an alkaloid produced by plants from the Solanaceae family, *Nicotiniana* species mainly *tabacum* L. Small amounts ranging 2-7 µg/kg may also be found in other Solanaceae, such as potatoes, tomatoes, aubergines, and peppers ⁽¹⁾. Nicotine, one of the most pharmacologically and toxicologically studied substance, is highly toxic, depending on the administration route and species. Values of 50% lethal doses may vary from an intraperitoneal LD50 5.9/kg for mouse to a skin LD50 140 mg/kg in rat ⁽²⁾. In humans it has been estimated peroral lethal doses between 0.5 and 1mg/kg body weight corresponding to an ingestion of about 30g of tobacco.

Nicotine addiction and its direct and indirect consequences on the human health have been discussed and continuously investigated a long time ago.

Despite the high acute toxicity of nicotine, the most harmful effects on human's health are indirectly caused and due to the addiction, and actions related to the abstinence symptoms reduction.

Presently, the most common consumption form for nicotine intake is smoking tobacco. However, other forms such as snuffing, chewing and sucking are also used. Sweden has an old and strong tradition of the use of “snus”, a moisten form of pulverized tobacco which is placed under the upper lip, designed in the literature many times as “Swedish snus”. The other Scandinavian countries have also used snus but, following the prohibition on the marketing of tobacco products for oral use in the European Union from 1992 (Directive 92/41/EEC) and the maintenance in the article 8 of Tobacco Products Directive (2001/37/EC), only in Sweden (that was granted derogation for the bun) and in Norway (that is only member of the European Economic Area) snus is still allowed to be sale.

World Health Organisation produced and approved two documents, the WHO Framework Convention on Tobacco Control (WHO FCTC), actually subscribed by 168 countries, and the WHO Policy Recommendations for Smoking Cessation and Treatment of Tobacco Dependence, which are of strategic importance for the improvement of human's health but long far from to being accept without strong disputes between opposed interest groups, researchers and official entities. On the other hand European Union's Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks (SCENIHR) produced a scientific opinion on the health effects of smokeless tobacco products that was a basis for these political decisions on the use of snus in Europe ⁽³⁾.

Smoking cessation and the treatment of nicotine addiction are interdependent. Different strategies have been established based on the use of self nicotine or other compounds as a way to counteract the addiction

snus na Europa⁽³⁾.

A cessação de fumar e o tratamento da dependência da nicotina são interdependentes. Têm sido delineadas diferentes estratégias assentes no uso da própria nicotina ou noutros compostos para contrariar a adição e finalmente eliminá-la.

Como referido, a Suécia é um país onde o snus é usado como fonte de nicotina há muito tempo. O Relatório dos Cuidados de Saúde de 2009⁽⁴⁾ do (Socialstyrelsen: Agência Governamental para a Saúde e Bem-Estar do Ministério da Saúde e Assuntos Sociais da Suécia, em sueco) refere os resultados de inquéritos realizados em 2004-5 pelo Statistiska centralbyrån: a Agência Governamental para a Estatística (SCB), indicando que entre os homens, com idades entre 16 e 84 anos, 2% fumam e usam snus diariamente, 12% apenas fumam e 21% usam somente snus enquanto que apenas 3% das mulheres usam diariamente snus. A mortalidade por cancro do pulmão nos homens sueco é a menor entre 33 países da Europa, ocupando Portugal a 4ª posição. No que respeita às mulheres suecas a posição entre o mesmo grupo de países é apenas a 26ª enquanto que Portugal apresenta a 3ª menor mortalidade⁽⁴⁾.

Esta relação especial entre o fumo do tabaco e o uso do snus e os efeitos perigosos para a saúde do fumo do tabaco tem sido o motivo para uma discussão intensa e aberta durante os últimos 15 anos sobre os seus reflexos na saúde dos cidadãos suecos, e, argumentação a favor e contra o uso de snus como uma via para deixar de fumar.

Os argumentos

O uso internacional de snus (também designado na literatura por “moist snuff”), nos Estados Unidos da América estimou-se que 2% dos adultos são utilizadores diários de snus e que 7% dos estudantes universitários são consumidores regulares de produtos do tabaco sem fumo, alargou o número quer de investigadores quer dos participantes na discussão. Para além de que o uso da internet para compra, legal ou ilegal, de derivados do tabaco sem fumo, nomeadamente o snus sueco, abriu ainda mais os assuntos em discussão.

Há grupos pró e contra o uso de snus como produto que pode ajudar o fumador/a a mudar para outra forma de satisfazer a sua dependência nicotínica.

A indústria do tabaco, satisfeita com a controvérsia, utiliza-a da melhor forma em proveito próprio. A posição das entidades oficiais a é a mais desconfortável, porque esta matéria, como a maioria das questões científicas, não “branco ou preto”, portanto, na falta de respostas categóricas, têm que tomar decisões e manter o equilíbrio entre posições em confronto porque ninguém é detentor de uma verdade absoluta. E, felizmente, ou não, os poderes económicos

and finally eliminate it.

As referred, Sweden is a country where snus has been used as a nicotine supplier for a long time ago. The Health Care Report 2009⁽⁴⁾ (Socialstyrelsen: The National Board of Health and Welfare a governmental agency in Sweden under the Ministry of Health and Social Affairs, in Swedish) refers data from 2004-5 enquires gathered by Statistiska centralbyrån: Statistics Sweden, a governmental agency (SCB), indicating that 2% of men between 16 and 84 years old both smoke and use Swedish snus daily, 12% only smoke and 21% use only snus while only 3% of women use snus daily. Mortality of lung cancer among men in Sweden is the lowest of thirty three European countries being Portugal the fourth country. Concerning Swedish women the position among the same countries is not better than twenty-sixth while Portuguese women had the third lowest mortality⁽⁴⁾.

This special relation between smoking and “snusing” and the known harmful health effects of smoking has been the basis in the last 15 years of an open and debate discussion on its impact over the Swedish citizens health, and argumentation for and against the use of snus as a way for smoking cessation.

The arguments

The international use of moisten snuff (another designation for snus), namely in the United States of America where is estimated that 2% of adults are daily users of snuff⁽⁵⁾ and 7% of high school students are current users of smokeless tobacco⁽⁶⁾, makes the field of participating to a large research group. Furthermore, the use of internet for legal as well as illegal, acquisition of smokeless tobacco products, namely, Swedish snus, brings over other issues to the discussion.

There are groups pro- and against using of Swedish snus as a product to help the smoker to move to another way to satisfy his/her nicotine dependence.

The tobacco industry, satisfied with the controversy, makes the most of it to self benefit. The most difficult position belongs to the official entities, because this matter, as almost all scientific issues, is not “black or white”. So, despite the lack of absolutely secure answers, they have to make decisions and maintain a balance between opposite positions because nobody is the owner of any absolute truth. And, unfortunately or not, the economical powers, not only the incontestable tobacco industry, are a key factor to count with by the authorities.

A group of researchers argues that the substitution of smoking by “snusing” has a beneficial health impact, when compared with smoking. Studies suggesting that the risk of myocardial infarction among men between 25 - 65 years old using snus is not increased^(7, 8, 9, 10) have been invoked, suggesting that snus users have shown

em jogo, não só o da indústria tabaqueira, são um factor a ter em conta pelas autoridades.

Um grupo de investigadores argumenta que a substituição do acto de fumar pelo uso do snus tem benefícios, quando comparado com os efeitos do fumo, para a saúde. Invocam-se estudos que sugerem que o risco de enfarte do miocárdio não é aumentado para homens com idades entre 25 e 65 anos que usam regularmente snus^(7, 8, 9, 10) assim como nenhum aumento significativo para o risco de diabetes tipo II se observa no uso de snus⁽¹¹⁾.

O aumento da espessura da carótida e da artéria femoral assim como as concentrações da proteína C reactiva resultantes do acto de fumar não são observadas nos utilizadores não fumadores de snus (12). Devido ao aumento das concentrações de marcadores bioquímicos da inflamação e mudanças fisiológicas associadas com a aterosclerose⁽¹³⁾ também foi argumentado que o snus sueco não aumenta o risco das doenças cardiovasculares. Gartner e colaboradores⁽¹⁴⁾ concluíram num estudo epidemiológico que os fumadores que mudam para o uso do snus podem conseguir benefícios consideráveis para a saúde e um revisão por Colilla⁽¹⁵⁾ de estudos epidemiológicos realizados nos USA e em países Europeus não mostraram qualquer forte evidência de riscos elevados para doenças relacionadas com o fumo do tabaco no uso de derivados do tabaco sem fumo. Contudo este autor encontrou uma pequena evidência suportando uma relação causal entre o uso de produtos de tabaco sem fumo e cancro oral, pancreático e do pulmão assim como um risco aumentado da incidência de doenças cardiovasculares e acidente vascular cerebral, apesar de um aumento da mortalidade por estas doenças⁽¹⁵⁾.

O cancro do pulmão é, provavelmente, a ameaça mais temida relacionada com o fumo do tabaco, bem como outras formas de cancro. Os utilizadores de snus sueco deverão ser considerados como tendo um risco mais elevado (2,0; 95% IC) de cancro do pâncreas quando comparados com quem nunca fumou, mas não é confirmado qualquer aumento no que se refere a cancro do pulmão e oral.

Por outro lado, muitos outros estudos publicados apresentam evidências opostas e por isso utilizados para argumentar que o tabaco sem fumo não é uma alternativa credível para evitar os efeitos perigosos causados na saúde pela prática de fumar tabaco, bem como uma solução para deixar de fumar. Têm sido apontadas a estes dois grupos de estudos (sejam pró ou contra) fragilidades, erros de concepção e conclusões não suportadas pelo respectivo grupo opositor.

O risco de morrer por doença cardiovascular é mais elevado nos utilizadores de snus do que nos não utilizadores; contudo os fumadores têm os riscos mais elevados destes três grupos⁽¹⁷⁾. Relativamente à mortalidade de pacientes que sofreram enfarte do

no significant type II diabetes risk increase as well⁽¹¹⁾. The increases of carotid and femoral arteries intima-media thickness and the concentrations of C-reactive protein, resulting from smoking, are not observable in case of “snusing”⁽¹²⁾. Due to increased concentrations of circulating inflammation markers of other physiological changes associated with atherosclerosis⁽¹³⁾ it is also argued that the use of Swedish snus does not increase the risk of cardiovascular diseases.

Gartner and collaborators⁽¹⁴⁾ concluded, in an epidemiological modelling study, that smokers who switch from smoking to “snusing” could achieve considerable health benefits and an epidemiological review by Colilla⁽¹⁵⁾ from USA and European data did not shown any strong evidence of elevated tobacco-related disease risks with smokeless tobacco use. Nevertheless, this author have found little evidence supporting a causal relationship between the use of smokeless tobacco and the risk of oral, pancreatic or lung cancer, but also an increased risk of cardiovascular disease or stroke incidence, despite the increased mortality registered with these diseases⁽¹⁵⁾.

Lung cancer is, probably, the most feared threat concerning smoking, as well as other forms of cancer. Swedish snus users should be considered to have a higher risk (2.0; 95% CI) of pancreatic cancer compared with non smokers, but it's not confirmed any excess of oral or lung cancer in snus users⁽¹⁶⁾.

On the other hand, many studies reaching opposed evidences have been published and used to argue that smokeless tobacco is not a credible alternative by avoiding the harmful effects on the health caused by tobacco smoking as well as a solution for smoking cessation. Against to both of these tow groups of studies (pro- and against) fragilities, errors of conception and unsupported conclusions have been pointed out by the respective opposition group.

The risk of dying from cardiovascular diseases is higher for snus users than for nonusers; however smokers have the highest risk of the three groups⁽¹⁷⁾. Concerning the mortality of patients that suffered nonfatal myocardial infarction, Hergens et al. found that the use of snu increases the probability of death caused by cardiovascular disease and concluded that an increased risk of fatal myocardial infarction is associated with “snusing”⁽¹⁸⁾.

A conclusion seems to be possible. There is a general agreement that “snusing” causes less deleterious consequences on the health than smoking, but it is not harmless.

It has been stressed that the use of snus as a way for smoking cessation, not for nicotine dependence, cannot be accepted as a credible solution⁽¹⁹⁾ but other conclusions were found by Ramström and Foulds⁽²⁰⁾. The role of snus as a gateway for smoking initiation has also been discussed and, obviously, the opinions are

miocárdio não fatal, Hergen e associados encontraram que o uso de snus aumenta a probabilidade de morte causada por doenças cardiovasculares e concluíram que existe um risco aumentado de enfarte do miocárdio fatal associado com o uso de snus⁽¹⁸⁾.

Uma conclusão parece ser possível, há um acordo geral que o snus causa efeitos menos lesivos para a saúde do que o fumo, mas não é inofensivo.

O uso de snus como uma via para deixar de fumar, não para cessar a dependência da nicotina, deve ser sublinhado, não é aceite como uma solução credível⁽¹⁹⁾ mas outras conclusões foram tiradas por Ramström e Foulds⁽²⁰⁾. Também tem sido discutido o papel do snus na iniciação de fumar, e obviamente, as opiniões são divididas; aqueles cujos estudos concluem por a evidência de que o snus contribui para a iniciação^(21, 22, 23) enquanto que o oposto foi encontrado outros^(24, 25, 26).

A Farmacoterapia

A Terapia de Substituição da Nicotina (NRT em inglês), assente no fornecimento de nicotina contida em produtos como adesivos, comprimidos sublinguais, aerossóis orais e nasais ou goma de mascar para reduzir os sintomas de abstinência têm sido usada desde os anos 80 do século passado como medicamento da primeira linha de intervenção. Contudo a dependência da nicotina continua e a recaídas são um facto, sendo o deixar de fumar apenas um resultado secundário. A cessação absoluta de fumar, usando goma de mascar num estudo com dois anos de seguimento, foi 9,3% nos pacientes que receberam nicotina contra 3,4% nos tratados com placebo⁽²⁷⁾ e 9,5% quando foram usado aerossol para inalação como forma de administração contra 3% no grupo que recebeu placebo⁽²⁸⁾. Num estudo onde foram utilizados aerossóis nasais associados com adesivos, após 12 meses, no grupo tratado com a associação das duas formas de administração 19,5% dos participantes apresentaram uma abstinência absoluta enquanto que o grupo cujos adesivos continham placebo eram 14%⁽²⁹⁾.

Outros compostos, que não a nicotina, não-NRT, foram ou continuam a ser usados para deixar de fumar.

A lobelina é um alcalóide produzido pela *Lobelia inflata*, que tem alta afinidade para os receptores nicotínicos acetilcolina com actividade agonista-antagonista^(30, 31) e foi usada há bastante tempo como ajuda para deixar de fumar⁽³²⁾. Contudo, efeitos adversos como vertigens, náuseas e vômitos devem ter que ser tidos em atenção. As doses terapêuticas são muito próximas das tóxicas que podem provocar distúrbios na respiração, aceleração do ritmo cardíaco, baixa da pressão sanguínea, coma e morte⁽³³⁾. O FDA retirou do mercado em 1993 a lobelina por falta de eficácia demonstrada a quando do processo de revisão dos produtos não sujeitos a receita médica em 1993⁽³⁴⁾.

divided; those whose studies conclude for an evidence that “snusing” contributes for smoke initiation^(21, 22, 23) while the opposite was found by others^(24, 25, 26).

The pharmacotherapy

Nicotine Replacement Therapy (NRT), based on the delivery of nicotine contained in products such as patches, sublingual tablets, lozenges, oral and nasal inhaler sprays or chewing gum to reduce nicotine abstinence symptoms (withdrawal) and craving, has been used since the past century 80's as a first line drug intervention. Although, the nicotine dependence remains and relapse is observed, transforming smoking cessation in a secondary outcome. The absolute cessation, using nicotine gum for reduction of smoking with a two-year follow-up, was 9.3% of NRT-treated participants versus 3.4% for placebo receiving⁽²⁷⁾ and the value was 9.5% when nicotine oral inhalers were used as form of administration against 3% for placebo treated patients⁽²⁸⁾. In a study where nasal inhalers were associated to patches, after twelve months, the group treated with the association of the two forms of administration presented 19.5% of absolute abstinence while the group treated with patches containing placebo only had 14% participants with complete abstinence⁽²⁹⁾.

Other compounds than nicotine, non-NRT, have also been or are still used to quit smoking.

Lobeline, an alkaloid produced by *Lobelia inflata*, that binds to nAChRs with high affinity shows agonist-antagonist activity^(30, 31) and was used for a long time ago to intent smoke quitting⁽³²⁾. However, adverse effects such as dizziness, nausea and vomiting must be considered. Therapeutical doses are very close to toxic and may cause respiratory disturbances, accelerated heartbeat, low blood pressure, coma and death⁽³³⁾. The FDA removed lobeline from the market due to lack of demonstrated efficacy as part of its OTC reviewing process in 1993⁽³⁴⁾.

Actually, the pharmacological treatment of nicotine dependence includes as first line agents, together with nicotine products, bupropion SR (sustained release) and varenicline.

Bupropion is an antidepressant that inhibits the reuptake of dopamine and norepinephrine in the central nervous system⁽³⁵⁾ and may function as a nicotinic acetylcholine-receptor antagonist⁽³⁶⁾. Adverse effects include behaviour changes, agitation, hostility, depression, anxiety, panic and suicidal thoughts. Other adverse reactions such as severe allergic reactions including symptoms like rash, itching, hives, fever, swollen lymph glands, painful sores in the mouth or around the eyes, lips or tongue swelling, chest pain, or respiratory problems are also observable^(37, 38).

In a study where participants suffering of

Actualmente o tratamento medicamentoso da dependência da nicotina inclui os agentes de primeira linha, conjuntamente com a própria nicotina, bupropion SR (sustained release) e varenicline.

O bupropion é um anti-depressivo que inibe a reabsorção da dopamina e norepinefrina no sistema nervoso central⁽³⁵⁾ e pode actuar como um antagonista dos receptores nicotínicos acetilcolina⁽³⁶⁾. Os efeitos adversos incluem mudanças do comportamento, agitação, hostilidade, depressão, pânico e pensamentos no suicídio. Outros efeitos adversos como reacções alérgicas incluindo sintomas como rash, prurido, urticária, febre, inchaço das glândulas linfáticas, ulceração dolorosa na boca ou à volta dos olhos, inchaço dos lábios e língua, dores no peito ou dificuldades respiratórias, são também observáveis^(37, 38).

Num estudo, pacientes que sofriam de doença cardiovascular foram tratados com bupropion SR ou placebo tendo a percentagem de abstinentes permanentes depois de um ano tratados com o composto sido mais do dobro (22%) da correspondente ao placebo (8%)⁽³⁹⁾.

A dependência da nicotina pode também ser adquirida com o uso de derivados do tabaco sem fumo como o snus e o tabaco para mascar. O bupropion foi também testado em utilizadores regulares de destes dois produtos de tabaco sem fumo. A abstinência permanente foi controlada um ano após o fim do tratamento e as percentagens de abstinentes para os tratados com bupropion e placebo foram 18,6% e 21,4% respectivamente⁽⁴⁰⁾.

Vareniclina, o mais medicamento recentemente aprovado para a terapia de primeira linha da cessação de fumar, tem um mecanismo de acção diferente do bupropion. A vareniclina tem uma actividade agonista parcial nos receptores alfa 4 beta 2 – nicotínico acetilcolina que inibe a activação dopaminérgica induzida pela nicotina⁽⁴¹⁾.

Dados experimentais indicam que a vareniclina in vivo, bloqueou, numa relação dependente da dose, o aumento da dopamina induzido pela presença da nicotina. Estes dados sugerem que a activação parcial dos receptores alfa 4 beta 2 – nicotínico acetilcolina simula em parte os efeitos da satisfação de fumar e recompensa atribuídos ao uso da nicotina⁽⁴²⁾. Os efeitos adversos da vareniclina são a náusea, problemas de sono, sonhos anormais, obstipação, flatulência e vômitos, e ainda outros como modificações no comportamento, hostilidade, ansiedade, depressão, pânico e pensamentos no suicídio tal como podem ocorrer com os tratamentos com bupropion⁽³⁸⁾. Efeitos adversos associados à vareniclina nos medicados são: náusea (40,2%), sonhos anormais (22,7%) e insónia (19,1%)⁽⁴³⁾.

Foram realizados vários estudos sobre os efeitos da

cardiovascular disease were treated with bupropion SR or with placebo, the continuous abstinence rate after one year was, for the bupropion group, more than double (22%) as compared with placebo (9%)⁽³⁹⁾.

Nicotine dependence may also result from the use of smokeless tobacco products such as snus and chewing tobacco. Bupropion SR was also tested in regular users of these two smokeless products being, therefore, nicotine dependents. The continuous abstinence rate controlled one year after the end of the treatment for the group receiving bupropion was 18.6% while the group that used placebo was 21.4%⁽⁴⁰⁾.

Varenicline, the most recently approved drug for first line therapy to smoking cessation has a different mechanism of action than bupropion. It has a partial agonist activity at alfa4 beta2 nicotinic acetylcholine receptors that inhibits nicotine-induced dopaminergic activation⁽⁴¹⁾. Experimental data indicated that, varenicline in vivo, blocked, in a dose-dependent relationship, the dopamine increase induced by the presence of nicotine. These data suggests that the partial activation of alfa4 beta2 nicotinic acetylcholine receptors simulates in some extension the effects of smoking satisfaction and reward, attributed to the use of nicotine⁽⁴²⁾.

The adverse effects of varenicline are nausea, sleeping problems, abnormal dreams, constipation, as well as flatus and vomiting, but others as behaviour changes, agitation, hostility, anxiety, depression, panic and suicidal thoughts, may also occur as it happens with bupropion SR treatments⁽³⁸⁾. Common varenicline-associated adverse effects were nausea (40.2%), abnormal dreaming (22.7%), and insomnia (19.1%)⁽⁴³⁾. Several studies on the effects of medication with varenicline for smoke cessation, including follow-ups up to one year were performed. Niaura and colleagues⁽⁴⁴⁾ studied the efficacy of varenicline compared with placebo and found out that complete abstinence fifty two weeks after a twelve weeks long study was 22.3 % for the group treated with varenicline against 7.7% for the placebo group.

A long-term with varenicline administration for 52 weeks, controlled 1 week after the end of the drug administration has shown 36.7% of treated patients in total abstinence compared with 7.9% for the placebo group⁽⁴³⁾. In another study with patients suffering from cardiovascular disorders, the continuous abstinence rate was higher for varenicline than placebo (19.2% versus 7.2%) after fifty two weeks⁽⁴⁵⁾.

The efficacy of varenicline used for quitting smoking was compared with bupropion SR and placebo efficacies expressed as continuous abstinence rate. At week forty after the twelve weeks treatment, the rates found were 22.4%, 15.4% and 9.3% for varenicline, bupropion and placebo respectively⁽⁴⁶⁾.

From an efficacy comparison study between varenicline

medicação com vareniclina na cessação de fumar, incluindo seguimentos até um ano após tratamento. Niaura e colegas ⁽⁴⁴⁾ estudaram a eficácia vareniclina comparada com placebo e encontraram que a abstinência completa passadas 52 semanas depois do início do tratamento que durou 12 semanas, foi 22,3% para o grupo tratado com vareniclina contra 7,7% para o grupo que recebeu placebo.

Um estudo de longa duração com administração de vareniclina durante 52 semanas seguida de controlo uma semana após a conclusão da medicação mostrou que abstinência completa era 36,7% no grupo tratado e 7,9% no grupo placebo ⁽⁴³⁾.

Noutro estudo com pacientes sofrendo de doença cardiovascular a abstinência contínua no grupo que recebeu vareniclina foi 19,2% ao fim de 52 semanas enquanto que no grupo placebo era 7,2% ⁽⁴⁵⁾.

A eficácia da vareniclina usada para deixar de fumar foi comparada com a do bupropion SR e de placebo expressas pelas percentagens de abstinência contínua. Quarenta semanas após 12 de tratamento foram observadas as seguintes percentagens nos três grupos participantes tratados; vareniclina 22.4%, bupropion 15.4% e placebo 9.3% ⁽⁴⁶⁾.

Num estudo das eficácias da vareniclina e adesivos com nicotina mas sem uso de placebo foram observadas percentagens de abstinência contínua, após 52 semanas, 29,5% e 19,9% respectivamente ⁽⁴⁷⁾.

O anti-hipertensivo clonidina e o anti-depressivo tricíclico nortriptilina são recomendados com agentes de terapia de segunda linha para a dependência da nicotina pela U.S. Public Health Service (USPHS) ⁽⁴⁸⁾ mas não aprovados pela FDA.

O Futuro

Outras abordagens aos problemas do tratamento da dependência da nicotina incluem inibidores da família citocromo P450 (e.g. metoxaleno), antagonistas do receptor canabinoide-1 (e.g. rimonabant) e vacinas para a adição da nicotina são objecto de investigação. Devido aos avanços, os investigadores esperam que durante o ano de 2010 seja introduzida no mercado uma vacina anti-nicotina. Contudo, porque atingir uma cessação completa do acto de fumar com sucesso é complexa, devido à combinação de dependências psicológica e fisiológica, deve ser sublinhado, conjuntamente com os tratamentos farmacológicos são requeridas intervenções de motivação e aconselhamento sobre comportamento.

and nicotine patches involving no placebo, continuous abstinence observed after fifty two weeks was 29.5% for varenicline and 19.9% for the NRT product used ⁽⁴⁷⁾.

The anti-hypertensive clonidine and the tricyclic antidepressant nortriptyline, are recommended by the U.S. Public Health Service (USPHS) as a second line therapy for nicotine dependence ⁽⁴⁸⁾ but not approved by the Food and Drug Administration (FDA).

The future

Other approaches for treatment of nicotine dependence include inhibitors of the hepatic P450 enzyme family (e.g. methoxsalen), cannabinoid-1 receptor antagonists (e.g. rimonabant), and nicotine vaccines are under investigation. Due to advances at ongoing research studies, specialists are hoping that it will be possible to introduce the vaccine against nicotine on the market during 2010. However, due to the combination of various physiological and psychological dependences, a successful and complete smoking cessation is complex and difficult to achieve, further requiring motivational counselling and behavioural interventions along with pharmacological treatments.

Conclusões

Qual é o objectivo desejado? Alcançar uma cessação permanente da dependência da nicotina, ou ter impactos na saúde do indivíduo tão baixos quanto possível no consumo de nicotina e consequentemente na saúde da comunidade.

Muitas vezes, o debate centra-se em estudos cujas conclusões são frequentemente acusadas de controversas e fortemente dependentes dos pontos de vista dos grupos envolvidos.

A questão central não é decidir se os derivados do tabaco sem fumo são, ou não, inofensivos, mas se eles são eficientes e como, para deixar o uso abusivo da nicotina, como hoje, a decisão tomada não banir completamente o uso da nicotina como substância de abuso.

Hoje em dia, a nicotina é já uma alternativa usada para deixar de fumar, não para desabitação da nicotina, tendo obviamente o objectivo de melhorar a saúde do fumador.

Todos os medicamentos têm efeitos tóxicos, gentilmente designados por adversos ou indesejáveis. A avaliação do risco de um medicamento e a decisão se a relação risco/benefício é aceitável e tem vantagens para o paciente é uma questão decisiva que está sempre incluída nos procedimentos obrigatórios para a autorização de venda.

A indústria tabaqueira não tem, obviamente, actividade vocacionada para a terapêutica, portanto, não é expectável que as suas acções não persigam o objectivo de descontinuar a produção de produtos derivados do tabaco, especialmente aqueles que podem anunciar, com suporte em estudos científicos, que são menos perigosos do que fumar tabaco.

Neste ponto, como as autoridades estão fazendo, as estratégias para deixar de fumar não contam com o uso de derivados do tabaco sem fumo. Contudo ainda não está decidido que a nicotina tem que ser excluída da lista de compostos usados para tratar a sua própria dependência, porque deixar de fumar é só um passo intermédio do processo da desintoxicação completa.

Declaração de conflito de interesse :

Declaro que não tenho qualquer conflito de interesse

Conclusions

Which is the desired goal? To reach a permanent cessation of nicotine dependence ? or to get as much as possible, the lowest impacts of nicotine consumption on the individual, and, as a consequence, on the public health?

Often, the debate is centred on studies where conclusions are frequently accused to be controversial, and strongly dependent of the involved parties points of view.

The central question is not to decide if smokeless tobacco products are harmless, or not, , but if they are efficient and how, to quit the misuse of nicotine, when, as actually, the decision taken is not to completely ban the use of nicotine as an abuse drug .

Today, nicotine is already a therapeutic alternative (Nicotine Replacement Therapy – NRT) for smoking, not nicotine cessation, aiming this use, of course, an improvement for the user's health.

All medicines have toxic effects, kindly referred to as adverse or undesired. The risk assessment of a drug and the decision if the risk/benefit is acceptable and its advantages for the patient , is a decisive issue that is always included in the mandatory procedures for the commercial authorisation.

Obviously Tobacco industry has no vocation to therapeutical activity, thus we should not expected any reduction on the production of tobacco products, especially those that may be announced with some scientific support suggesting that they are less harmful than tobacco smoking. At this point, as the authorities are doing, the strategies for tobacco smoking cessation does not account with the use of smokeless tobacco products. However, it is not decided yet, if nicotine must be excluded from the list of therapeutical compounds used to treat its own dependence, because smoking cessation is only an intermediate step of the entire detoxification process.

Conflict of interest statement:

I declare that I have no conflicts of interest.

Referências / References

- [1] Siegmund B., Leitner E., Pfannhauser W., Determination of the Nicotine Content of Various Edible Nightshades (Solanaceae) and Their Products and Estimation of the Associated Dietary Nicotine Intake. *J. Agric. Food Chem.*, Vol. 47, No. 8. (16 August 1999), pp. 3113-3120.
- [2] Material Safety Data Sheet (MSDS) Fluka - SIGMA-ALDRICH
- [3] SCENIHR (Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks), Scientific opinion on the Health Effects of Smokeless Tobacco Products, 6 February 2008.
- [4] Socialstyrelsen: The National Board of Health and Welfare, Sweden: The Health Care Report 2009
http://www.socialstyrelsen.se/Lists/Artikelkatalog/Attachments/8495/2009-126-71_200912671.pdf
- [5] CDC Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR), Use of Smokeless Tobacco Among Adults - United States, 1991. 1993 42(14): b263-266 Colilla SA. An epidemiologic review of smokeless tobacco health effects and harm reduction potential. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2010 Mar;56(2):197-211.
- [6] Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Office of Applied Studies. Results from the 2004 National Survey on Drug Use and Health. Detailed Tables. 2005.
<http://oas.samhsa.gov/nhsda/2k3tabs/Sect2peTabs1to56.htm>
- [7] Huhtasaari F, Lundberg V, Eliasson M, Janlert U, Asplund K., Smokeless tobacco as a possible risk factor for myocardial infarction: a population-based study in middle-aged men. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Nov 15; 34(6):1784-90.
- [8] Hergens MP, Ahlbom A, Andersson T, Pershagen G, Swedish moist snuff and myocardial infarction among men. *Epidemiology* 2005 Jan; 16 (1):12-6.
- [9] Wennberg P, Eliasson M, Hallmans G, Johansson L, Boman K, Jansson JH. The risk of myocardial infarction and sudden cardiac death amongst snuff users with or without a previous history of smoking. *J Intern Med.* 2007 Sep;262(3):360-7.
- [10] Wennberg, Patrik, Beyond the established risk factors of myocardial infarction: lifestyle factors and novel biomarkers, Doctoral thesis Umeå University, 2009 <http://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:umu:diva-21849>
- [11] Eliasson M, Asplund K, Nasic S, Rodu B., Influence of smoking and snus on the prevalence and incidence of type 2 diabetes amongst men: the northern Sweden MONICA study. *J Intern Med.* 2004 Aug; 256 (2):101-10.
- [12] Wallenfeldt K, Hulthe J, Bokemark L, Wikstrand J, Fagerberg B. Carotid and femoral atherosclerosis, cardiovascular risk factors and C-reactive protein in relation to smokeless tobacco use or smoking in 58-year-old men. *J Intern Med.* 2001 Dec; 250(6):492-501.
- [13] Craig WY, Palomaki GE, Haddow JE. Cigarette smoking and serum lipid and lipoprotein concentrations: an analysis of published data. *BMJ* 1989; 298: 784-8
- [14] Gartner CE, Hall WD, Vos T, Bertram MY, Wallace AL, Lim SS. Assessment of Swedish snus for tobacco harm reduction: an epidemiological modelling study. *Lancet.* 2007 Jun 16; 369(9578):2010-4.
- [15] Colilla SA. An epidemiologic review of smokeless tobacco health effects and harm reduction potential. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2010 Mar;56(2):197-211.
- [16] Luo J, Ye W, Zendejdel K, Adami J, Adami HO, Boffetta P, Nyrén O. Oral use of Swedish moist snuff (snus) and risk for cancer of the mouth, lung, and pancreas in male construction workers: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2007 Jun 16;369(9578):2015-20.
- [17] Bolinder G, Alfredsson L, Englund A, and Faire U de. Smokeless tobacco use and increased cardiovascular mortality among Swedish construction workers. *Am J Public Health.* 1994 March; 84(3): 399-404.
- [18] Hergens MP, Alfredsson L, Bolinder G, Lambe M, Pershagen G, Ye W. Long-term use of Swedish moist snuff and the risk of myocardial infarction amongst men. *J Intern Med.* 2007 Sep;262(3):351-9. Erratum in: *J Intern Med.* 2007 Nov;262(5):590.
- [19] Zhu SH, Wang JB, Hartman A, Zhuang Y, Gamst A, Gibson JT, Gilljam H, Galanti MR. Quitting cigarettes completely or switching to smokeless tobacco: do US data replicate the Swedish results? *Tob Control.* 2009 Apr; 18(2):82-7.
- [20] Ramström, L. M., & Foulds, J.. Role of snus in initiation and cessation of tobacco smoking in Sweden. *Tobacco Control,* 2006 15, 210-214.
- [21] O'Connor RJ, Flaherty BP, Edwards BQ, et al. Regular smokeless tobacco use is not a reliable predictor of smoking onset when psychosocial predictors are included in the model. *Nicotine Tob Res* 2003; 5:535-43.
- [22] Kozlowski LT, O'Connor RJ, Quinio Edwards B, et al. Most smokeless tobacco use is not a causal gateway to cigarettes: using order of product use to evaluate causation in a national US sample. *Addiction* 2003; 98:1077-85.
- [23] Furberg H, Bulik C, Lerman C, et al. Is Swedish snus associated with smoking initiation or smoking cessation? *Tob Control* 2005; 14:422-4.
- [24] Haddock CK, Vander Weg M, DeBon M, et al. Evidence that smokeless tobacco use is a gateway for smoking initiation in young adult males. *Prev Med* 2001;32:262-7.
- [25] Rodu B and Cole P. Evidence against a gateway from smokeless tobacco use to smoking. *Nicotine Tob Res*, Advance Access published on March 24, 2010;
- [26] Tomar SL. Smokeless tobacco use is a significant predictor of smoking when appropriately modeled. *Nicotine Tob Res* 2003;5:571-3.
- [27] Wennike P, Danielsson T, Landfeldt B, Westin A, Tønnesen P. Smoking reduction promotes smoking cessation: results from a double blind, randomized, placebo-controlled trial of nicotine gum with 2-year follow-up. *Addiction.* 2003 Oct;98(10):1395-402.
- [28] Bolliger CT, Zellweger JP, Danielsson T, van Biljon X, Robidou A, Westin A, Perruchoud AP, Säwe U.. Smoking reduction

- with oral nicotine inhalers: double blind, randomised clinical trial of efficacy and safety. *BMJ*. 2000 Aug 5; 321(7257):329-33.
- [29] 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 Nov 13; 160(20):3128-34.
- [30] Damaj MI, Patrick GS, Creasy KR, Martin BR. Pharmacology of lobeline, a nicotinic receptor ligand. *J Pharmacol Exp Ther* 1997; 282:410-9.
- [31] Flammia D, Dukat M, Damaj MI, Martin B, Glennon RA. Lobeline: structure-affinity investigation of nicotinic acetylcholinergic receptor binding. *J Med Chem*. 1999; 42:3726-3731.
- [32] Ejrup B. CANCER AROUND THE WORLD: Breaking the Cigarette Habit. *CA Cancer J Clin* 1963; 13; 183-186
- [33] Plakun AI, Ambrus J, Bross I, Graham S, Levin ML, Ross CA. Clinical factors in smoking withdrawal: preliminary report. *Am J Public Health Nations Health*. 1966; 56:434.
- [34] FDA - Department of Health and Human Services, Food, Drug Administration. Smoking deterrent drug products for Over-the-Counter human use. FR 31236 1 June 1993; Vol. 58, issue 103.
- [35] Cooper BR, Wang CM, Cox RF, Norton R, Shea V, Ferris RM. Evidence that the acute behavioral and electrophysiological effects of bupropion (Wellbutrin) are mediated by a noradrenergic mechanism. *Neuropsychopharmacology*. 1994 Oct; 11(2):133-41.
- [36] Slemmer JE, Martin BR, Damaj MI. Bupropion is a nicotinic antagonist. *J Pharmacol Exp Ther*. 2000 Oct; 295(1):321-7.
- [37] FDA – Medication guide, revised 2009: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm088569.pdf>
- [38] FDA – Zyban (bupropion hydrochloride) Sustained-Release tablets July 2009: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm176815.htm>
- [39] Tonstad S, Farsang C, Klaene G, Lewis K, Manolis A, Perruchoud AP, Silagy C, van Spiegel PI, Astbury C.. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. *Eur Heart J*. 2003 May; 24(10):946-55
- [40] Dale LC, Ebbert JO, Glover ED, Croghan IT, Schroeder DR, Severson HH and Hurta RD. Bupropion SR for the Treatment of Smokeless Tobacco Use *Drug Alcohol Depend*. 2007 September 6; 90(1): 56-63.
- [41] Coe JW, Brooks PR, Wirtz MC, et al. 3,5-Bicyclic aryl piperidines: A novel class of alpha4beta2 neuronal nicotinic receptor partial agonists for smoking cessation. *Bioorg Med Chem Lett*. 2005; 15:4889-4897.
- [42] Rollema H, Chambers LK, Coe JW, et al. Pharmacological profile of the alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking cessation aid. *Neuropharmacology*. 2007; 52:985-994.
- [43] Williams KE, Reeves KR, Billing CB Jr, Pennington AM, Gong J. A double-blind study evaluating the long-term safety of varenicline for smoking cessation. *Curr Med Res Opin*. 2007 Apr; 23(4):793-801.
- [44] Niaura R, Hays JT, Jorenby DE, et al. The efficacy and safety of varenicline for smoking cessation using a flexible dosing strategy In adult smokers: A randomized controlled trial. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24:1931-1941.
- [45] Rigotti NA, Pipe AL, Benowitz NL, Arteaga C, Garza D, Tonstad S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation*. 2010 Jan 19; 121(2):221-9.
- [46] Nides M, Glover ED, Reus VI, Christen AG, Make BJ, Billing CB Jr, Williams KE. Varenicline versus bupropion SR or placebo for smoking cessation: a pooled analysis. *Am J Health Behav*. 2008 Nov-Dec; 32(6):664-75
- [47] Aubin HJ, Bobak A, Britton JR, et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: Results from a randomised open label trial. *Thorax*. 2008; 63:717-724.
- [48] Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz NL et al. Clinical Practice Guideline: Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=hsahcpr&part=A28163>