

COMPARAÇÃO ENTRE A EFETIVIDADE DE PLACEBO E NORTRIPTILINA NA CESSAÇÃO DO FUMO

CÉLIA LÍDIA DA COSTA

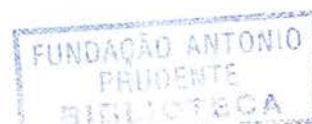
Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente
para a obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Oncologia

ORIENTADOR: PROFº. DR.
RIAD NAIM YOUNES

CO-ORIENTADORA: PROFª. DRA.
MARIA TERESA DA CRUZ LOURENÇO

São Paulo
2001



FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca do Centro de Tratamento e Pesquisa
Hospital do Câncer A. C. Camargo

Costa, Célia Lúcia da

Comparação entre a efetividade de placebo e nortriptilina na cessação do fumo / Célia Lúcia da Costa. -- São Paulo, 2001.

p.70

Dissertação (mestrado)—Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências—Área de concentração: Oncologia.

Orientador: Riad Naim Younes.

Descritores: 1. CESSAÇÃO FUMO/tratamento. 2. NORTRIPTILINA. 3. FUMO/abstinência.

Dedicatória:

À minha querida irmã Fátima, que com paciência e carinho deu forma ao trabalho que aqui apresento.

Aos meus pais Alice e Joaquim, que com seu incentivo e apoio irrestrito me permitiram chegar até aqui.

Ao meu noivo Sérgio, por fazer parte da minha vida e de todos os meus momentos.

Ao meu irmão Paulo, pela ajuda dada, sempre que precisei.

Em especial, ao meu avô Manuel (*in memoriam*) por tudo...

EXEMPLAR
ESPECIAL

FUNDACÃO ANTONIO
CARLOS
SILVA

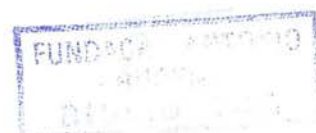
Agradecimentos:

À Profa. Dra. Maria do Rosário Dias de Oliveira Latorre, por toda a sua ajuda.

À Profa. Dra. Maria Teresa da Cruz Lourenço, pela oportunidade de desenvolver a minha pesquisa.

Ao Prof. Dr. Riad Naim Younes, por sua orientação.

A todos que me ajudaram no desenvolvimento deste trabalho.



RESUMO

Costa CL. **Comparação entre a efetividade de placebo e nortriptilina na cessação do fumo.** São Paulo; 2001. [Tese de Mestrado - Fundação Antonio Prudente - Hospital do Câncer].

Objetivo. A maioria dos fumantes, que tentam parar de fumar, não são bem sucedidos em sua tentativa. Várias abordagens têm sido efetuadas para aumentar a taxa de sucesso dos programas anti-fumo. A administração de antidepressivos tem mostrado efeitos positivos nas taxas de cessação. O presente estudo avalia a efetividade da nortriptilina em programa anti-fumo.

Método. Estudo prospectivo, randomizado e duplo cego que incluiu 144 pacientes, randomizados para receberem nortriptilina (NOR, n = 68, 75 mg/dia) ou placebo (CTL, n = 76), durante seis semanas consecutivas. Todos os pacientes receberam orientação comportamental em grupo por cinco semanas. Taxa de sucesso, complicações, aderência ao tratamento e fatores prognósticos pré-tratamento, foram avaliados (análise multivariada).

Resultados. Os grupos foram controlados em relação às características dos pacientes. Os que receberam NOR tiveram taxa de cessação significativamente mais alta (55,9%), comparado com o CTL (23,3%), $p < 0,001$. Na análise univariada de fatores prognósticos para influenciar a taxa de cessação em nosso estudo, o teste de Fagerström ($p = 0,005$) e a nortriptilina ($p < 0,001$) foram identificados. A regressão logística mostrou que o Teste de Fagerström < 7 (OR = 3); CI = 1.47 - 6.7; $p = 0,003$) e nortriptilina (OR = 4,1; CI = 2 - 8.3; $p < 0,001$) foram fatores independentes para impacto n = taxa de sucesso. Nenhuma complicação importante foi observada com o grupo que recebeu nortriptilina (a complicação mais comum foi boca seca).

Conclusão. Este estudo mostra que a nortriptilina aumenta significativamente a taxa de cessação de fumantes crônicos, quando comparada ao placebo, sem efeitos colaterais importantes. Pacientes com pontuação mais alta no teste de Fagerström tiveram menor chance de parar de fumar em nosso estudo.

Descritores: Cessação do fumo. nortriptilina. Fumo.

SUMMARY

Costa, CL. **Comparação entre a efetividade de placebo e nortriptilina na cessação do fumo.** [Smoking cessation: a randomized double-blind study comparing nortriptyline to placebo]. São Paulo (Br); 2001. [Tese de Mestrado - Fundação Antonio Prudente - Hospital do Câncer].

Objective. Most smokers attempting to quit cigarette smoking do not succeed in their attempt. Several approaches have been devised to increase success rate of anti-smoking programs. The administration of antidepressive drugs was shown to positively affect cessation rate. The present study evaluates the efficacy of nortriptyline in anti-smoking program.

Methods. Prospective randomized double blind study that included 144 patients, randomized to receive nortriptyline (NOR, n = 68, 75 mg day) or placebo (CTL, n = 76), during six consecutive weeks. All patients attend behavioral group orientation for five weeks. Success rate, complications, adherence to the regimen, and pre-treatment prognostic factors were evaluated (multivariate analysis).

Results. The groups were balanced in relation to patient characteristics upon entry in the study. Patients that received NOR had significantly higher cessation rate (55.9%), compared to CTL (23.3%), $p < 0.001$. In univariate analysis of prognostic factors to influence cessation rate in our study, Fagerström test ($p = 0.005$) and nortriptyline ($p < 0.001$) were identified. Logistic regression showed that Fagerström test < 7 (OR = 3.); CI = 1.47 - 6.7; $p = 0.003$), and nortriptyline (OR = 4.1; CI = 2 - 8.3; $p < 0.001$) were independent factors to impact on success rate. No significant complications were observed in the NOR group (more common complaint was dry mouth).

Conclusion. This study showed that nortriptyline significantly increase cessation rate in chronic smokers, as compared to placebo, with no significant side effects. Patients with high Fagerström test were less likely to stop smoking in our study.

Descriptors: Smoking cessation. nortriptyline. Tobacco.

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Nicotina	10
1.2	Fases do processo de cessação do fumo	13
1.3	Tratamento farmacológico da abstinência da nicotina	15
1.3.1	A terapia de reposição de nicotina	16
1.3.2	Antidepressivos na cessação do fumo	17
2.	OBJETIVOS	26
3.	CASUÍSTICA E MÉTODO	26
3.1.	Casuística	26
3.2.	Metodologia	28
3.3.	Análise estatística	32
4.	RESULTADOS	33
5.	DISCUSSÃO	45
6.	CONCLUSÃO	54
7.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
ANEXOS		
Anexo 1 -	Anamnese Psiquiátrica	A1
Anexo 2 -	<i>Fagerström Test for Nicotine Dependence</i>	A3
Anexo 3 -	Inventário de Beck	A5
Anexo 4 -	Consentimento pós-informado	A9

1. INTRODUÇÃO

O fumo é hoje considerado em todo o mundo, um problema de saúde pública (YOUNES 1996; KAUFMAN e YACH 2000). Medidas governamentais, visando o controle do tabagismo, estão sendo adotadas em diversos dos chamados países de primeiro mundo (KAUFMAN e YACH 2000). Na última década, o tabaco tem sido progressivamente relacionado a diversas formas de doença (KAUFMAN e YACH 2000).

O acesso a informações sobre os prejuízos que o fumo pode causar ao usuário, é possível atualmente, a uma grande parcela da população de todo o mundo (WHO 2000).

O tabagismo aumenta o risco de doenças cardiovasculares, doença pulmonar obstrutiva crônica, doença periodontal, úlcera péptica, hipertensão arterial sistêmica, osteoporose, além de ser responsável direto por diversos tipos de câncer, como o de pulmão, língua, boca, nariz, laringe, esôfago, estômago, pâncreas, colo do útero, bexiga, uretér, próstata e cólon (WHO 2000).

A *World Health Organization* (WHO 2000) tem revelado dados que colocam números da ordem de quatro milhões de mortes a cada ano, no mundo, resultantes do uso de tabaco, correspondendo a mais de dez mil mortes ao dia.

Dados da *World Health Organization* (2000) mostraram que aproximadamente um bilhão e cem milhões de pessoas no mundo são fumantes. Oitocentos milhões destes estão em países em desenvolvimento.

Propaganda intensiva e estratégias promocionais, preferivelmente nos países pobres, angariam milhões de pessoas para um hábito que irá forçá-las a gastar uma parte de seus poucos ganhos em cigarros e somar doenças próprias de fumantes a uma já larga esfera de doenças (WHO 2000).

De 1970 a 1990, o consumo *per capita* de cigarro caiu 10% nos países desenvolvidos, enquanto cresceu 64% nos países em desenvolvimento. O consumo *per capita* dobrou em países como Haiti, Indonésia, Nepal, Senegal. Triplicou nos Camarões e na China (61% dos homens chineses fumam: trezentos milhões de fumantes) (ASSUNTA 1999; WHO 2000).

Os governos destes países gastam altas quantias no tratamento de doenças relacionadas ao fumo, sofrendo pela perda do potencial de trabalho de indivíduos que não conseguirão mais sustentar suas famílias (ASSUNTA 1999; WHO 2000).

O trabalho mal remunerado é explorado e terras que poderiam produzir alimentos produzem tabaco. Existe um bilhão e trezentos

milhões de pessoas nos países em desenvolvimento vivendo com menos de um dólar ao dia. O cigarro os faz ainda mais pobres. O custo com cigarros pode chegar a 25% de seus ganhos com o consumo de um maço de cigarros ao dia. Na China, em 1993, por exemplo, o governo angariou cinco bilhões de dólares em taxas de impostos sobre o cigarro e gastou oito bilhões com doenças relacionadas ao cigarro (ASSUNTA 1999; WHO 2000).

A indústria tira proveito das características falhas da legislação e produz, nesses países, cigarros com componentes e aditivos que já foram proibidos há muito tempo em países desenvolvidos (ASSUNTA 1999; WHO 2000).

No Brasil, especificamente, os números não são menos drásticos, pois estima-se que aproximadamente duzentas mil pessoas morram por ano por causa do fumo. A prevalência de fumantes no Brasil é de aproximadamente 35% (WHO 2000).

Hoje o Brasil é o maior exportador mundial de tabaco, exportando mais tabaco para os Estados Unidos da América do que qualquer outro país. O tabaco brasileiro é principalmente usado pela Philip Morris e outras transnacionais. Os impostos pagos por este tabaco correspondem a aproximadamente metade do que custariam nos Estados Unidos da América (ASSUNTA 1999; WHO 2000).

Aproximadamente duzentos e cinquenta milhões de crianças nascidas hoje vão, nas condições atuais, morrer prematuramente como resultado do uso de cigarros. O recrutamento de novos fumantes pelas técnicas de *marketing* começa na adolescência ou mesmo antes, e isso é crucial para o sucesso comercial do cigarro. Se crianças não fumarem até dezoito anos, têm menor propensão para que comecem a fazê-lo (WHO 2000).

As empresas de cigarros contam com poderosos recursos de *marketing* para conseguirem novos fumantes (HASTING et al. 1999; SALOOJEE e DAGLI 2000). A população mais vulnerável às propagandas e alvo preferido das indústrias de cigarros é a de jovens (HASTING et al. 1999).

“Fumantes jovens são a única fonte de reposição de fumantes... Se os fumantes jovens deixarem de fumar, a indústria entrará em franco declínio, assim como uma população sem filhos tende à extinção” R J Reimonds Tobacco (WHO 2000).

“Cigarros para um iniciante é ato simbólico. Eu não sou mais o filhinho da mamãe, eu penso, eu sou um aventureiro, eu não sou careta... Quando há força do simbolismo, o efeito

farmacológico não consegue superar o hábito” Philip Morris (WHO 2000).

Na mente de jovens fumantes, o cigarro se encontra na mesma categoria do carro, da cerveja, fazer a barba. Declara independência e identidade própria. A propaganda apresenta o cigarro como uma das poucas coisas próprias e particulares do mundo adulto. Cigarro é então colocado cuidadosamente como parte inevitável de um rito de passagem para a vida adulta (WHO 2000).

Outro alvo importante para propagandas de cigarros desde a década de sessenta, tem sido a população feminina. Idéias de liberdade de escolha, até então exclusividade de homens, auto-suficiência e emancipação têm vendido cigarros a mulheres (ERNST et al. 2000; WHO 2000).

Somado aos problemas de saúde causados ao ser humano em geral, o cigarro nas mulheres é responsável ainda por outros problemas, relacionados ao sistema reprodutor, como risco de diminuição de fertilidade, aborto espontâneo, menopausa precoce (ERNST et al. 2000).

Aumentam os dados que comprovam que as mulheres fumantes têm mais risco de câncer de pulmão e doenças respiratórias do que os homens fumantes. Pesquisas mostram que jovens fumantes do sexo

feminino têm a função do pulmão danificada mais rapidamente do que os jovens masculinos (ERNST et al. 2000).

Para a mulher o fumo tem sido usado como uma forma de controle de peso e controle de humor, o que reforça ainda mais o hábito (WHO 2000).

Segundo a *American Psychiatry Association* (APA 1996), os programas de cessação do fumo devem ser direcionados principalmente àqueles fumantes que falharam em tentativas anteriores, o que indica maior dificuldade em relação à cessação do fumo, como por exemplo maior grau de dependência da nicotina.

Os indivíduos que apresentam patologias psiquiátricas associadas à dependência da nicotina, têm uma dificuldade maior na cessação do fumo (APA 1996), sendo também alvo destes programas. Fumantes de cachimbo ou outras formas de consumo de tabaco, podem beneficiar-se dos mesmos tratamentos recomendados para fumantes de cigarros (WHO 2000).

A gravidade da dependência que a nicotina pode produzir em um fumante pode ser exemplificada pelo fato de que apenas 33% dos indivíduos que tentam parar sozinhos com o fumo mantêm-se abstinentes por pelo menos dois dias e apenas 5% conseguem parar de fumar (GIOVINO et al. 1995; FOULDS 1999).

A nicotina produz múltiplos efeitos no organismo, que resultam em reforço positivo a sua reutilização (melhora a concentração, o humor, diminui a ansiedade e o peso). Ao ser consumida, a nicotina chega ao cérebro em poucos segundos, produzindo efeitos quase instantâneos (PONTIERI et al. 1996; GANONG 1998).

A dose da nicotina consumida é precisamente controlada através da forma que o cigarro é fumado (frequência, tragadas, profundidade das tragadas) (PONTIERI et al. 1996; GANONG 1998). A grande disponibilidade do cigarro, bem como a grande variedade e a livre aceitação para seu uso, dificultam a cessação do fumo (WHO 2000).

A APA (1990) inclui a dependência e abstinência da nicotina dentro das chamadas desordens ou transtornos mentais. O simples uso ou abuso da nicotina não é considerado desordem psiquiátrica, tendo em vista que problemas sociais decorrentes do uso de tabaco são raros.

A APA (1990) define critérios para a abstinência da nicotina: sinais e sintomas que definem o quadro (Quadro 1). Além destes sintomas descritos, pode ocorrer a fissura por tabaco, desejo de consumir doces, aumento da tosse, desempenho prejudicado para tarefas que exigem concentração (HUGHES et al. 1987).

A cessação do fumo pode causar lentificação das ondas do eletroencefalograma, decréscimos nos níveis de cortisol e catecolaminas,

mudanças no padrão do sono e declínio das taxas metabólicas. Como em qualquer síndrome de abstinência conhecida, os efeitos vão variar de indivíduo para indivíduo (HUGHES et al. 1987).

Quadro 1 –Critérios diagnósticos da abstinência da nicotina*

- A. Uso diário de nicotina por pelo menos algumas semanas.
- B. Cessação abrupta do uso de nicotina, ou redução na quantidade de nicotina usada, seguidas dentro de 24 horas por quatro (ou mais) dos seguintes sinais:
- ① humor disfórico ou deprimido;
 - ② insônia;
 - ③ irritabilidade, frustração ou raiva;
 - ④ ansiedade;
 - ⑤ dificuldade para concentrar-se;
 - ⑥ inquietação;
 - ⑦ frequência cardíaca diminuída;
 - ⑧ aumento do apetite ou ganho peso.
- C. Os sintomas no critério B causam sofrimento clinicamente significativo ou prejuízo no funcionamento social, ocupacional ou outras áreas de funcionamento importantes.
- D. Os sintomas não se devem a uma condição médica geral, nem são melhor explicados por outro transtorno mental.

* Critérios diagnósticos para 292.0 (DSM-IV)

1.1 Nicotina

A nicotina é uma substância alcalóide que tem efeitos na biodisponibilidade de uma série de neurotransmissores centrais e periféricos, o que estaria ligado, diretamente, à sua capacidade de gerar dependência (POMERLEAU 1992). Dependência refere-se ao padrão de reutilização compulsória de uma droga que age no sistema nervoso central (PONTIERI et al. 1996).

A nicotina, quando tragada, é rapidamente absorvida. Aproximadamente 25% da droga chega ao cérebro em sete segundos. Após quinze segundos, toda a droga já atingiu o cérebro e sua meia vida no organismo é de duas horas (POMERLEAU 1992).

A não ser o primeiro cigarro do dia ou cigarros fumados após uma privação prolongada (pelo menos duas horas), o fumar não acontece para evitar abstinência, mas é realizado de forma “automática”, por motivações de ordem comportamental. Isso seria decorrente de efeitos em sistema nervoso central causados pela nicotina, que trazem ao fumante ganhos temporários em sua *performance* ou afeto sendo algum automatismo produzido e, então, resultando no ato de fumar, a partir da necessidade destes implementos no desempenho do indivíduo (POMERLEAU 1992).

A nicotina tem seu potencial de adição mediado por efeitos, que produz, no sistema nervoso central. O resultado da nicotina no sistema nervoso central é de natureza neuroregulatória, afetando funções bioquímicas e psicológicas de modo a reforçar o hábito de fumar (BENOWITZ et al. 1994).

Neurotransmissores dose-dependentes são estimulados e efeitos endócrinos acontecem à medida que o nível plasmático de nicotina aumenta. Estas substâncias influenciadas pela nicotina são psicoativas e/ou conhecidas por interferirem no comportamento do fumante. Portanto à medida que se fuma um cigarro e o nível sérico da nicotina aumenta, estados emocionais ou funcionamentos cognitivos podem ser modificados (POMERLEAU 1992).

A nicotina exerce seus efeitos no cérebro através da ativação de receptores nicotínicos e suas propriedades aditivas parecem estar relacionadas em grande parte pela estimulação de vias aminérgicas no cérebro (PONTIERI et al. 1996).

A nicotina tem efeitos em sistema nervoso central principalmente relacionados à dopamina e à noradrenalina. Secundariamente, age em sistemas adrenérgicos, e endócrinos como o hormônio adrenocorticotrófico, vaso pressina, β -endorfina, cortisol (que

supostamente resultam no estímulo do sistema nervoso central) (CLARKE et al. 1996).

A noradrenalina, bem como a β endorfina, estão implicados com a sensação de gratificação e bem estar causada pelo tabaco (PONTIERI et al. 1996).

Com relação à dopamina, a nicotina ativa o trato dopaminérgico da área tegmental ventral (núcleo *accumbens*) até córtex cerebral e sistema límbico. Este último chamado de sistema dopaminérgico de gratificação. Por aumentar o *turn over* central da dopamina, a nicotina promove sensação de bem-estar (PONTIERI et al. 1996).

A dopamina e a noradrenalina estão envolvidos no controle do ganho de peso (possivelmente por sensação de bem-estar/saciedade/diminuição de apetite). A serotonina também é relacionada à diminuição de peso (PONTIERI et al. 1996, CLARKE et al. 1996).

O aumento da acetilcolina central provocado pela nicotina, melhora o desempenho em relação à memória e o raciocínio. Além dos efeitos antidiuréticos e vasoconstritores, a arginina-vasopressiva que é estimulada pela nicotina, está associada à fixação da memória e sua evocação. A estimulação de hormônio adrenocorticotrófico pela nicotina,

e consequentemente do cortisol modula a atenção e a discriminação de estímulos (CLARKE et al. 1996; COYLE 1992).

A β -endorfina estimulada pela nicotina está ligada a sistemas de gratificação e diminui a ansiedade, além de potencializar reflexos vagais, diminuindo a frequência respiratória e pressão arterial por oposição a efeitos das catecolaminas (COYLE 1992).

1.2 Fases do processo de cessação do fumo

Até que o indivíduo realmente resolva parar de fumar, ele passa por alguns estágios neste processo. São os chamados “estágios de mudança”, que foram assim descritos por Prochaska e Di Clemente, citado por LARANJEIRA e GIGLIOTTI (2000), página 10:

1 - Estágio pré-contemplativo: O indivíduo não pretende ainda, realmente parar de fumar. Este processo de decisão não se dará, muito provavelmente, nos próximos seis meses. Os pacientes ainda referem mais prós do que contras em fumar, negando os malefícios do cigarro à saúde.

2 - Estágio contemplativo: O paciente pretende seriamente parar de fumar nos próximos seis meses mas, na verdade, está ambivalente.

Encontra um pouco mais de contras do que prós em fumar, mas ainda não tomou a decisão de parar.

3 - Preparação para ação; O paciente tomou a decisão de parar de fumar no próximo mês. Já começa intuitivamente a usar técnicas comportamentais para livrar-se do fumo. Adia o primeiro cigarro do dia, diminui o número de cigarros fumados. Normalmente já teve pelo menos uma tentativa de parar de fumar recentemente.

4 - Ação: o indivíduo parou de fumar.

5 - Manutenção: Período que compreende até o final dos seis primeiros meses após o indivíduo ter abandonado o tabaco. O indivíduo utiliza mecanismos comportamentais de adaptação ao meio sem cigarro, podendo até mesmo alterar hábitos rotineiros.

A conceituação dessas fases é importante tendo em vista o tratamento (LARANJEIRA e GIGLIOTTI 2000). A intensidade, duração e o tipo de intervenção devem se adequar ao estágio de mudança em que se encontra o paciente. Indivíduos num estágio mais tardio devem se beneficiar de tipos de intervenção mais intensas e orientadas para a ação. Indivíduos em estágios mais iniciais, adaptam-se melhor a programas menos intensivos e mais extensivos para que se possa acompanhá-los através do ciclo de parar de fumar e movê-los com sucesso até o estágio de ação.

1.3 Tratamento farmacológico da abstinência da nicotina

Contamos atualmente com algumas alternativas para o auxílio ao paciente que deseja parar de fumar. Isto nos permite tornar o tratamento da cessação do fumo mais adequado a certas particularidades do paciente. De acordo com LARANJEIRA e GIGLIOTTI: “Fumantes diferentes fumam por razões diferentes, consomem quantidades diferentes de nicotina, experimentam sintomas de abstinência diferentes e são diferentes em outros aspectos como idade, presença de comorbidades clínicas ou psiquiátricas, educação, classe social etc”. Com base na história das tentativas anteriores do paciente em parar de fumar, efeitos colaterais com medicações já prescritas, seu padrão de fumo e grau de dependência da nicotina, história de depressão atual ou pregressa, a melhor opção de tratamento, deverá ser considerada.

1.3.1 A terapia de reposição de nicotina

A terapia de reposição de nicotina (TRN) é definida como a aplicação sistemática de medicações que distribuem nicotina no organismo, geralmente sendo associada a princípios comportamentais para estabelecer e manter a cessação do fumo (LARANJEIRA e GIGLIOTTI 2000). É considerada a primeira alternativa na terapêutica da cessação do fumo, salvo em situações que por particularidades individuais, outro recurso for mais indicado (WHO 2000).

Esta reposição de nicotina pode ser feita através de adesivos, chicletes, *spray* nasal ou inalantes em aerosol (os dois primeiros disponíveis no Brasil).

A TRN baseia-se na possibilidade de serem reduzidos os sintomas de abstinência como medida de facilitação do processo de cessação do fumo chegando a dobrar as chances de sucesso do paciente (LARANJEIRA e GIGLIOTTI 2000).

Algumas questões em relação à terapia de reposição de nicotina têm justificado a busca de outros recursos que não incluem reposição de nicotina, no tratamento da cessação do fumo. Alguns fumantes experimentam sintomas de abstinência após descontinuarem os produtos de terapia de reposição de nicotina (FERRY 1999).

Acredita-se que o fenômeno de abstinência da nicotina requer um reajuste em neurotransmissores cerebrais que pode levar de duas a seis semanas para que o indivíduo retorne a um equilíbrio (FERRY 1999). A terapia de reposição de nicotina não tem efeito nesta fase de rearranjo de neurotransmissores, adiando-a para o momento em que acontece a suspensão da TRN (FERRY 1999).

1.3.2 Antidepressivos na cessação do fumo

A associação entre a abstinência do fumo e a presença de quadros depressivos tem sido vastamente relatada na literatura específica (ANDA et al. 1990; BRESLAU et al. 1991, 1992, 1993, 1994; COVEY et al. 1990; D'MELLO e FLANAGAN 1996; ESCOBEDO et al. 1996; GLASSMAN et al. 1990, 1993; HEMENWAY et al. 1993; HUGHES et al. 1986; KENDLER et al. 1993; VALENÇA et al. 1998).

Alguns estudos esclarecem que a associação entre fumo e depressão acontece especificamente em indivíduos dependentes da nicotina (BRESLAU et al. 1994; D'MELLO e FLANAGAN 1996; ESCOBEDO et al. 1996).

A prevalência de depressão maior, é mais elevada entre pessoas com história de dependência da nicotina do que entre pessoas sem

história de dependência (BRESLAU et al. 1993; D'MELLO e FLANAGAN 1996; ESCOBEDO et al. 1996). Os mecanismos responsáveis por esta associação ainda não estão claros. Alterações cerebrais em fumantes, como a diminuição de taxas de monoaminoxidase-A cerebral foram consideradas decorrentes do uso de nicotina (FOWLER et al. 1996).

Fumantes têm maior probabilidade de ter história familiar de depressão maior do que não fumantes (GLASSMAN et al. 1990, 1993).

Há mediação de fatores genéticos na associação entre depressão e dependência à nicotina (HUGHES 1986). Estudos sobre o polimorfismo genético de transportadores de serotonina e dopamina são conflitantes e não explicam esta relação (SHIELDS et al. 1998; ISHIKAWA et al. 1999).

O progresso no conhecimento da farmacologia relacionada à dependência da nicotina tem trazido interesse crescente no uso de tratamentos que não incluam reposição de nicotina (BENOWITZ 1997; COVEY et al. 2000).

A clonidina, um agonista alfa-2 noradrenérgico, foi a primeira medicação não repositora de nicotina promissora para a cessação do fumo. É utilizada em protocolos para desintoxicação por opiáceos e para abstinência do álcool, originariamente sendo empregada para controle de hipertensão arterial sistêmica. Seus mecanismos de ação no tratamento de dependências são pouco conhecidos (FERRY 1999). Nos estudos em

que foi avaliada para abstinência da nicotina a clonidina teve ação limitada na cessação do fumo, mas os resultados ainda são conflitantes e pouco conclusivos (GLASSMAN et al. 1988, 1993; HUGHES 1988).

Vários estudos têm avaliado o efeito da administração de antidepressivos na abstinência do fumo.

Uma experiência inicial com doxepina, um antidepressivo tricíclico, apresentou resultados positivos no auxílio à abstinência do fumo, porém o estudo teve população pequena (doxepina, nove pacientes, e placebo, dez pacientes), e nenhum estudo posterior foi realizado (EDWARDS et al. 1989).

Um estudo com a fluoxetina mostrou que essa droga pode ser mais benéfica a determinado grupo de pacientes do que a outros (HISTMAN et al. 1999). Os pacientes que desejam parar de fumar e que têm algum grau de depressão, mesmo que leve, se beneficiariam mais do tratamento. Outros autores concluem que o uso de fluoxetina associado à reposição de nicotina por via inalatória não é eficiente para o tratamento de fumantes em geral, mas pode ser uma alternativa para o tratamento de fumantes deprimidos (BLONDAL et al. 1999).

Uma forma de liberação contínua de bupropiona, um antidepressivo unicíclico, em estudo dose-dependente, randomizado, multicêntrico, mostrou-se eficaz no tratamento da abstinência do fumo

(HURT et al. 1997). Outros estudos têm reafirmado a eficácia da bupropiona no tratamento da cessação do fumo e diminuição dos sintomas de abstinência (JACKSON 1998; JORENBY et al. 1999; SHIFFMAN et al. 2000).

A bupropiona é um inibidor, relativamente fraco, da recaptação da noradrenalina, da serotonina e da dopamina, e não inibe a monoaminoxidase. O mecanismo através do qual a bupropiona aumenta a capacidade dos pacientes de absterem-se é desconhecido. Entretanto, presume-se que esta ação seja mediada por mecanismos dopaminérgicos ou noradrenérgicos (ASHER et al. 1995).

Os estudos realizados *in vivo* com cérebros de ratos demonstraram que a bupropiona aumenta as concentrações de dopamina no *nucleus accumbens*, que é componente primário da “sensação de recompensa”, sensação que pode ser responsável pela redução da necessidade de consumo da droga (PONTIERI et al 1996).

A bupropiona também reduziu as taxas de ativação dos impulsos nervosos dos neurônios noradrenérgicos no *locus ceruleus* destes ratos. Este fato pode ser responsável pela diminuição dos sintomas da síndrome de abstinência. Porém, a significância clínica deste achado é ainda desconhecida (JOHNSTON et al. 1991).

A nortriptilina é um antidepressivo tricíclico com experiência clínica ampla. Hoje está sendo pesquisada como uma possível alternativa no tratamento de fumantes (PROCHASKA et al. 1998; HALL et al. 1998).

É uma amina secundária, tendo, portanto, apenas um grupo metil na segunda posição (BURROWS et al. 1974, 1977; CROME et al. 1977). É comercializada no Brasil desde 1991. Nesta época já era utilizada internacionalmente há trinta anos.

No período de 1994 a 2000, dos duzentos e trinta e dois estudos encontrados no *Index Medicus*, relacionados à nortriptilina duzentos e quinze estudos foram realizados tentando entender os mecanismos da nortriptilina em relação a seu efeito antidepressivo. Nenhum estudo foi feito ainda para esclarecer seu mecanismo de ação na questão da dependência da nicotina. Muito pouco, portanto, se conhece de seus efeitos bioquímicos relacionados ao estudo que nos propusemos a fazer.

O mecanismo de ação da nortriptilina estaria ligado ao bloqueio da recaptação de catecolaminas (dopamina, noradrenalina e adrenalina) no cérebro, após a liberação destes neurotransmissores de terminações nervosas (BURROWS et al. 1974, 1977; CROME et al. 1977). Tem sua ação principal em relação à noradrenalina, tendo fraca ação relacionada à serotonina e apresentando fraca ou nenhuma atividade relacionada à

dopamina (CLARKE et al. 1996; COOPER e SIMPSON 1978). Sabe-se, no entanto, que a nortriptilina exerce influência indireta em outros sistemas através de sua atuação em relação à noradrenalina e serotonina (CLARKE et al. 1996; COOPER e SIMPSON 1978).

Os antidepressivos tricíclicos têm atividade farmacológica em receptores muscarínicos e adrenérgicos, tanto centrais como periféricos, responsável por seus efeitos colaterais. A frequência de reações adversas relatadas com nortriptilina, evidencia a boca seca como o sintoma mais freqüente, incidindo em apenas 17% dos pacientes como manifestação discreta, e em 7% como intensa. Isto se deve ao seu efeito anticolinérgico reduzido em relação a outros tricíclicos (COOPER e SIMPSON 1978).

A nortriptilina é completamente absorvida pelo trato gastrointestinal. Sua biodisponibilidade é reduzida em 50% devido a eliminação pré-sistêmica, durante o metabolismo de primeira passagem.

É extensamente metabolizada pelo fígado, através da desmetilação, oxidação, hidroxilação aromática e alifática, desalquilação e conjugação (JERLING e ALVÁN 1994). Seu principal metabólito urinário e biliar é a 10-hidroxi-nortriptilina, que apresenta, "in vitro", a capacidade de bloquear a recaptação de noradrenalina, com potência aproximadamente 50% menor que a da nortriptilina. A 10-hidroxi-nortriptilina tem dois estereoisômeros; o isômero trans constitui 80% da

10-hidroxi-nortriptilina total presente no plasma, o isômero cis representa 20%. Os efeitos do metabólito hidroxilado da nortriptilina podem ser de particular importância na população geriátrica devido à redução na capacidade de excreção de metabólitos por via renal, com o avançar da idade (CROME et al. 1977; DAHL et al. 1996).

A biodisponibilidade da nortriptilina não muda após doses múltiplas. A sua absorção no trato gastrointestinal, ocorre lentamente; após a administração, o tempo para que a nortriptilina atinja a concentração plasmática máxima (T. max.) é de quatro a nove horas (CROME et al. 1977).

A nortriptilina distribui-se amplamente em todo o organismo, incluindo o cérebro e apresenta elevada ligação a proteínas plasmáticas e teciduais (CROME et al. 1977).

A meia-vida de eliminação da nortriptilina varia amplamente, sendo de doze a cinquenta e seis horas em adultos (jovens e de meia-idade) e atingindo até noventa horas na população geriátrica (com mais de sessenta e cinco anos) (CROME et al. 1977; DAHL et al. 1996).

As concentrações plasmáticas de equilíbrio da nortriptilina são usualmente alcançadas em seis dias. A via mais importante de eliminação da nortriptilina é a urinária, por onde são excretados seus

metabólitos (COOPER e SIMPSON 1978; CROME et al. 1977; DAHL et al. 1996; NORDIN e BERTILSSON 1995).

As concentrações plasmáticas terapêuticas da nortriptilina estão bem estabelecidas. Para a nortriptilina foi observado que a curva terapêutica de concentração da droga no sangue vai de 58 a 148 mg/ml. Entretanto, por ser uma droga extensamente metabolizada, suas concentrações plasmáticas estão sujeitas a variações interindividuais, explicadas pela variação do metabolismo individual (SLORDAL et al. 1987; AMITRAI et al. 1993; PERRY et al. 1994; DAHL et al. 1996).

A nortriptilina é o único antidepressivo cuja relação entre as concentrações plasmáticas de equilíbrio e o efeito terapêutico é largamente utilizada para estabelecer e monitorar sua posologia. A natureza curvilínea da relação entre concentração plasmática e efeito terapêutico, designou-se “janela terapêutica”. Concentrações plasmáticas abaixo ou acima da “janela terapêutica” estão associados a menor efeito antidepressivo, embora não sejam necessariamente tóxicas. A resposta clínica dentro da faixa terapêutica foi de 66% contra 26% fora desta (COOPER e SIMPSON 1978; CROME et al. 1977; DAHL et al. 1996; YUE et al. 1998; ZIEGLER et al. 1976; TASK FORCE ON THE USE OF LABORATORY TESTS, 1985).

Existe clara relação entre o genótipo da fração do citocromo P450 CyP2D6 e a cinética plasmática da nortriptilina e da 10-hidroxi-nortriptilina. O que acontece na maioria dos indivíduos é possuir 1 alelo do gene CyP2D6, e um gene funcionante, sendo que, relacionado ao polimorfismo genético, foram encontrados até treze genes funcionantes em um mesmo indivíduo (ultra rápida hidroxilação) (DAHL et al. 1996). Os indivíduos que apresentam mais genes funcionantes, e portanto mais rápida metabolização da droga, necessitam de doses mais altas de medicação para manter o mesmo nível sérico (DAHL et al. 1996; MONTGOMERY et al. 1978; NORDIN 1993; BERTILSSON et al. 1979; VON BAHR et al. 1998).

A bupropiona é a única medicação não repositora de nicotina até o momento, reconhecida pela *Food and Drug Administration* para o tratamento da cessação do fumo. Apesar disso, alguns estudos encontraram efetividade da nortriptilina no auxílio à cessação do fumo (HALL et al. 1998; PROCHAZKA et al. 1998; FERRY 1999). Outros estudos, no entanto, ainda são necessários para confirmar esta hipótese.

2 OBJETIVOS

Avaliar a efetividade da nortriptilina na cessação do fumo:

- quanto à taxa de sucesso na cessação do fumo;
- quanto à segurança e tolerabilidade dos pacientes à nortriptilina;
- em relação ao grau de dependência do indivíduo à nicotina.

3 CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 Casuística

O GAT (Grupo de Apoio ao Tabagista) é um programa realizado conjuntamente pelo departamento de Psiquiatria e Psicologia e departamento de Tórax do Hospital do Câncer-Centro de Tratamento e Pesquisa, de São Paulo. Este trabalho é realizado desde 1996 tendo como objetivo, o auxílio a fumantes em sua tentativa de cessação do fumo e controle de sintomas de abstinência. O programa atende a pacientes do Hospital do Câncer, bem como qualquer interessado que procure o serviço sendo, portanto, considerado um serviço de saúde

pública. A procura média pelo programa, atualmente, é de cerca de quarenta pacientes novos ao mês.

O tratamento começa após avaliação clínica dos pacientes, e análise dos exames raio-X de tórax e eletrocardiograma. Um especialista em pneumologia, visa identificar possíveis complicações decorrentes do fumo, para intervenções precoces, bem como liberar o indivíduo para ser submetido ao tratamento de cessação do fumo.

Em avaliação psiquiátrica é realizada investigação quanto a tentativas anteriores de cessação do fumo e medicações já utilizadas para tal fim. São também pesquisados antecedentes psiquiátricos, pessoais e familiares, uso de drogas, etilismo, motivação pessoal para a cessação, visando programar-se a melhor intervenção a ser indicada a cada paciente.

A fase de tratamento é realizada durante cinco semanas, em que acontecem sessões em grupo semanais. Os pacientes são organizados em grupos de quinze, recebendo terapia de apoio de base cognitivo-comportamental, juntamente com terapêutica farmacológica.

De maio de 1999 a junho de 2000, duzentos e trinta e seis pacientes chegaram ao GAT: Grupo de Apoio ao Tabagista do Hospital do Câncer - Centro de Tratamento e Pesquisa, de São Paulo, espontaneamente, a partir de divulgação do tratamento na imprensa.

3.2 Metodologia

Os pacientes que procuraram o GAT no período de maio de 1999 a junho de 2000 foram orientados a realizarem um raio-x de tórax e um eletrocardiograma. Os pacientes, inicialmente foram encaminhados para investigação clínica que incluiu avaliação destes exames.

Na consulta com a psiquiatra foi realizada entrevista com questões sobre características demográficas da população estudada: sexo, idade, naturalidade, categoria (SUS ou convênio) estado conjugal, escolaridade, ocupação profissional, cor, idade de início do hábito de fumar, média de cigarros fumados ao dia no último ano, motivação atual para parar de fumar, história pessoal e familiar de depressão (anexo 1).

Foi também aplicado nesta oportunidade, um questionário baseado no *Fagerström test for nicotine dependence* (anexo 2), o inventário de *Beck* (anexo 3) e o consentimento pós-informado (anexo 4).

O *Fagerström test for nicotine dependence* é um questionário de seis perguntas que mensura o grau de dependência do indivíduo à nicotina. A pontuação deste teste vai de zero a onze pontos.

Foram considerados altamente dependentes de nicotina, os indivíduos que pontuaram sete ou mais neste questionário (FAGERSTRÖM e SCHNEIDER 1989, HEATHERTON et al. 1991).

O inventário de *Beck* para a depressão é um questionário de vinte e uma perguntas que rastreia sintomas depressivos. A pontuação desta escala de avaliação vai de zero a sessenta e três pontos. De acordo com Kendall et al. (1987), citado por GORENSTEIN e ANDRADE (1996), pg. 454, a pontuação de corte neste rastreamento admitido para uma amostra da população geral é de vinte pontos. Quando o paciente pontuou vinte ou mais na escala de *Beck* foi excluído do protocolo.

Os pacientes também foram, nesta oportunidade, selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão.

Critérios de inclusão

- idade mínima de dezoito anos, máxima de sessenta e cinco anos;
- média de quinze cigarros/dia ou mais no último ano;
- boa saúde geral;
- não estar fazendo uso de antidepressivos há pelo menos um mês;
- não estar fazendo uso de benzodiazepínicos, a não ser que já o faça cronicamente (mais de seis meses);
- não estar fazendo uso de antipsicóticos há pelo menos um mês.

Critérios de exclusão

- pacientes com deficiência mental ou quadro demencial;
- história pessoal da cardiopatia de condução, infarto recente;

- gravidez ou amamentação;
- história de glaucoma ou retenção urinária;
- hipertireoidismo, hipotireoidismo, ou tratamento com hormônios tireoidianos;
- epilepsia ou quadros convulsivos crônicos;
- uso de qualquer forma de reposição de nicotina.

No total, trinta e oito pacientes foram excluídos pela avaliação clínica, por alterações ao exame físico, eletrocardiograma ou raio-X (trinta pacientes apresentaram alterações de condução ao eletrocardiograma, oito pacientes apresentaram mau estado geral, sendo que um destes pacientes apresentou insuficiência respiratória durante a consulta).

Um total de cinquenta e quatro pacientes foram excluídos na entrevista com a psiquiatra (trinta e quatro pacientes obtiveram pontuação acima de vinte na escala de *Beck*, dez pacientes estavam fora da faixa etária do estudo, dois pacientes referiram história prévia de glaucoma, dois pacientes faziam uso de antipsicóticos, cinco pacientes faziam uso de antidepressivos, uma paciente estava grávida).

Iniciaram o tratamento cento e quarenta e quatro pacientes. Este tratamento teve a duração de seis semanas, sendo que na primeira semana os pacientes receberam somente medicação, e nas cinco

semanas subseqüentes, participaram de sessões de terapia de orientação cognitivo-comportamental em grupo, uma vez por semana com uma hora de duração cada, sempre fazendo uso diário dos comprimidos.

De acordo com a seleção aleatória, os pacientes receberam droga ativa (nortriptilina) ou placebo. O paciente sorteou seu número no início da primeira semana de tratamento. Este número correspondia à nortriptilina ou ao placebo. Os *kits* de medicação indistinguíveis, já preparados e numerados, foram distribuídos de acordo com este sorteio. Os pacientes e os profissionais que participaram do estudo foram “cegos” para esta distribuição.

Seguindo a rotina de serviço, foram formados subgrupos de quinze pacientes com os dois grupos iniciais (que receberam droga ativa ou placebo). Estes subgrupos retornaram semanalmente para a realização de orientação quanto a situações vividas em decorrência da tentativa de parar de fumar (sessões de terapia de apoio em grupo coordenadas por psiquiatra, com base em teoria cognitivo-comportamental). A cada sessão foram anotadas as reações adversas e sintomas de abstinência referidos.

As sessões em grupo foram realizadas por um mesmo psiquiatra, que foi “cego” em relação à medicação.

A dose da medicação foi aumentada em um comprimido por semana (droga ativa ou placebo), sendo que os comprimidos eram idênticos, chegando à dose de três comprimidos, assim permanecendo até o final do estudo ou até o tolerado pelo paciente.

Ao final do programa (ao final da quinta sessão em grupo), o sucesso de cada paciente em não estar mais fumando há pelo menos uma semana foi então registrado. Foi, portanto, considerado sucesso (Parou), o indivíduo que relatasse cessação do fumo há pelo menos uma semana, no final do tratamento.

O paciente que iniciou o tratamento mas não o concluiu por qualquer razão, foi considerado sem sucesso na cessação do fumo.

Estabelecemos um contato telefônico após três meses do final do tratamento, com cada paciente que parou de fumar, para saber se ainda mantinha-se abstinente.

3.3 Análise estatística

Foi feito o teste de associação pelo qui-quadrado na análise univariada entre os fatores de estudo e “parar de fumar”. A análise conjunta foi feita pela regressão logística múltipla. Na análise múltipla foram testadas todas as variáveis com $p < 0,20$ na análise univariada, e

foi utilizada a técnica *stepwise forward selection* para a construção do modelo. A significância do modelo final foi feita pelo teste de *Hosmer - Lemeshow*.

Foi utilizado o teste t - *Student* na comparação entre as médias.

Utilizamos o *SPSS for Windows* (8.0) na análise estatística. As diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

4. RESULTADOS

A população que realizou o tratamento foi predominantemente do sexo feminino (63%). Houve predomínio de casados (71%) na população. A faixa etária entre 31 e 49 anos foi a mais comum, 61% dos pacientes.

O nível de escolaridade desta população teve predomínio do superior (58%). A população foi composta predominantemente por brancos (95%) nascidos na cidade de São Paulo (67%) e empregados (59%) (Tabela 1).

Tabela 1 - Número e porcentagem dos pacientes segundo características sócio-demográficas -Hospital do Câncer-GAT-1999/2000.

<u>Variável</u>	<u>Categoria</u>	<u>n</u>	<u>%</u>
Idade	18 a 30	24	17
	31 a 49	88	61
	50 a 65	32	22
Estado conjugal	Casado	102	71
	Não casado	42	29
	Até 1º grau	33	23
Escolaridade	Até 2º grau	28	19
	Superior	83	58
Cor	Branco	137	95
	Não branco	7	5
	Município SP	97	67
Natural	Outros municípios SP	34	24
	Outros estados	13	9
	Empregado	85	59
Ocupação	Desempregado	20	14
	Dona de casa/estudante	14	10
	Aposentado	25	17
	TOTAL	144	100

A tabela 2 mostra características da população estudada em relação à medicação utilizada. Houve diferença estatisticamente significativa para a variável situação conjugal entre as populações que participaram do grupo que utilizou nortriptilina e o que fez uso de placebo ($p = 0,0190$).

Não houve diferenças estatisticamente significativas para as outras variáveis do estudo entre as populações que fizeram uso de placebo e nortriptilina.

Tabela 2 – Número e porcentagem de pacientes segundo medicamento utilizado e demais variáveis de estudo. Hospital do Câncer-GAT-1999/2000.

<u>Variável</u>	<u>Categoria</u>	<u>Placebo</u>		<u>Remédio</u>		<u>Total</u> %	<u>p[#]</u>
		Nº	%	Nº	%		
Estado conjugal	Casado	60	79,0	42	61,7	100	0,019
	Não casado	16	21,0	26	38,3		
Escolaridade	Até 1º grau	18	23,6	15	22,1	100	0,755
	Até 2º grau	13	17,4	15	22,1		
	Superior	45	59,0	38	55,8		
Ocupação	Empregado	48	63,2	37	54,4	100	0,126
	Desempregado	7	9,2	13	19,1		
	Dona de casa/estudante.	10	13,2	4	5,9		
	Aposentado	11	14,4	14	20,6		
Cor	Branco	74	97,3	63	92,6	100	0,178
	Não branco	2	2,7	5	7,4		
Idade - início	8 a 13 anos	18	23,6	13	19,1	100	0,737
	14 a 19 anos	38	50,0	34	50,0		
	20 anos ou +	20	26,4	21	30,9		
Média - cigarros	< 20	5	6,6	6	8,8	100	0,866
	20	39	51,3	35	51,5		
	> 20	32	42,1	27	39,7		
Motivação para parar	Saúde	38	50,0	33	48,5	100	0,977
	Família	19	25,0	17	25,0		
	Outros	19	25,0	18	26,5		
História familiar de depressão	Não	62	81,5	55	80,9	100	0,541
	Sim	14	18,5	13	19,1		
História pessoal de depressão	Não	59	77,6	56	82,3	100	0,31
	Sim	17	22,4	12	17,7		
<i>Fagerström</i>	< 7	19	25,0	20	29,4	100	0,342
	7 ou +	57	75,0	48	70,6		
Idade	18 a 30	14	18,4	10	14,7	100	0,833
	31 a 49	45	59,2	43	63,3		
	50 a 65	17	22,4	15	22,0		
Sexo	Masc.	31	40,7	22	32,4	100	0,191
	Fem.	45	59,3	46	67,6		
Categoria	Convênio	35	46,0	30	55,9	100	0,474
	SUS	41	54,0	38	44,1		
Natural	Município de S. Paulo	50	65,7	47	69,1	100	0,675
	Outros municípios de SP	20	26,3	14	20,6		
	Outros estados	6	8,0	7	10,3		
	TOTAL	76	100,0	68	100,0	100	

P[#] - nível descritivo para o teste qui-quadrado.

Na tabela 3 temos que o uso da nortriptilina ($p < 0,001$), a pontuação no teste de *Fagerström* ($p = 0,005$) e a idade do paciente ($p=0,038$) foram estatisticamente significativos em relação a parar ou não parar de fumar.

As demais variáveis não foram estatisticamente significativas em relação à cessação do fumo.

Tabela 3 – Número e porcentagem de pacientes segundo cessação do fumo e demais variáveis de análise. Hospital do Câncer-GAT-1999/2000.

Variável	Categoria	Parou		Não Parou		p*
		Nº	%	Nº	%	
Estado conjugal	Casado	38	68,0	64	73,0	0,329
	Não casado	18	32,0	24	27,0	
Escolaridade	Até 1º grau	13	23,3	20	23,0	0,708
	Até 2º grau	9	16,0	19	21,6	
	Superior	34	60,7	49	55,4	
Ocupação	Empregado	33	58,9	52	59,0	0,824
	Desempregado	9	16,2	11	12,5	
	Dona de casa/estudante.	6	10,7	8	9,0	
	Aposentado	8	14,2	17	19,5	
Cor	Branco	53	94,6	84	95,5	0,558
	Não branco	3	5,4	4	4,5	
Idade - início	8 a 13 anos	12	21,4	19	21,6	0,137
	14 a 19 anos	33	58,9	39	44,4	
	20 anos ou +	11	19,7	30	34,0	
Média - cigarros	< 20	4	7,1	7	8,0	0,341
	20	33	58,9	41	46,5	
	> 20	19	34,0	40	45,5	
Motivação para parar	Saúde	28	50,0	43	49,0	0,919
	Família	13	23,2	23	26,0	
	Outros	15	26,8	22	25,0	
História familiar de depressão	Não	47	84,0	70	79,5	0,334
	Sim	9	16,0	18	20,5	
História pessoal de depressão	Não	43	77,0	72	82,0	0,229
	Sim	13	23,0	16	18,0	
Fagerström	< 7	23	41,0	16	18,0	0,005
	7 ou +	33	59,0	72	82,0	
Idade	18 a 30	11	19,6	14	16,0	0,038
	31 a 49	39	69,7	49	56,0	
	50 a 65	6	10,7	25	28,0	
Sexo	Masc.	25	44,6	28	32,0	0,840
	Fem.	31	55,4	60	68,0	
Categoria	Convênio	25	44,6	40	45,5	0,531
	SUS	31	55,4	48	54,5	
Natural	Município de S. Paulo	40	71,4	57	64,8	0,161
	Outros municípios de SP	9	16,0	25	28,4	
	Outros estados	7	12,6	6	6,8	
Medicação	Placebo	18	32,0	58	66,0	< 0,001
	Remédio	38	68,0	30	34,0	
	TOTAL	56	100,0	88	100,0	

*p - nível descritivo do teste qui-quadrado.

Segundo a análise conjunta realizada através da regressão logística múltipla ajustada para situação conjugal, (tabela 4) vemos que a pontuação no teste de *Fagerström*, bem como a idade do paciente e a utilização da nortriptilina têm influência de forma independente na cessação do fumo.

Tabela 4 –Análise conjunta dos fatores associados à cessação do fumo. Hospital do Câncer- GAT – 1999/2000.

<u>Variável</u>	<u>Categoria</u>	<u>OR (bruta)</u>	<u>IC (ORb)</u>	<u>p</u>	<u>OR* ajustada</u>	<u>lor</u>	<u>p</u>
<i>Fagerström</i>	< 7	3,1	[1,47; 6,70]	0,003	3,6	[1,5; 7,5]	0,003
	7 ou +	1,0 ref.			1,0		
Medicação	nortriptilina	4,1	[2,0; 8,3]	< 0,001	4,3	[2,0; 9,0]	< 0,001
	placebo	1,0 ref.			1,0		
Idade	18 a 30	3,3	[1,1; 11,7]	0,039	3,5	[1,0; 12,6]	0,059
	31 a 49	3,5	[1,2; 8,9]	0,017	4,6	[1,4; 13,1]	0,009
	50 a 65	1,0			1,0		

*OR ajustada por *Fagerström*, medicação, situação conjugal e idade.

Na tabela 5 evidenciamos dentre as variáveis quantitativas do estudo, diferença estatisticamente significativa entre o grupo parou e não parou para a variável pontuação no *Fagerström* ($p = 0,001$).

Tabela 5 – Análise descritiva das variáveis quantitativas em estudo, segundo a cessação do fumo. Hospital do Câncer- GAT- 1999/2000.

<u>Variável</u>	<u>Parou</u> média (dp.)	<u>Não parou</u> média (dp.)	<u>#p</u>
Idade	42,84 (9,76)	48,07 (10,49)	0,144
Anos fuma	26,46 (8,34)	31,27 (10,13)	0,348
Idade início	16,21 (4,34)	16,99 (4,33)	0,170
Média cigarros	24,88 (8,31)	25,53 (9,34)	0,992
Tentativas anteriores	1,75 (1,24)	1,89 (1,80)	0,818
<i>Fagerström</i>	7,05 (1,87)	7,48 (1,32)	0,001

#P - nível descritivo do teste t-student.

Na tabela 6 analisamos a pontuação no teste de *Fagerström* em relação à cessação do fumo. Dos pacientes que não cessaram o fumo 81,8% tiveram pontuação, no teste de *Fagerström*, maior ou igual a sete. Dos pacientes que pararam de fumar, 58,9% apresentaram pontuação no teste de *Fagerström*, maior ou igual a sete ($p = 0,003$).

Tabela 6 – Número e porcentagem de pacientes segundo pontuação no *Fagerström* em relação à cessação do fumo. Hospital do Câncer-GAT- 1999/2000.

	<u>Parou</u>		<u>Não parou</u>		#p
	n	%	n	%	
Fagerström <7	23	41,1	16	18,2	0,003
Fagerström >ou=7	33	58,9	72	81,8	

#P - nível descritivo para o teste qui-quadrado.

Analizamos na tabela 7, pacientes com pontuação no teste de *Fagerström* maior ou igual a sete. Temos a relação entre cessação do fumo e uso de nortriptilina ou placebo. Observamos que, neste grupo, 88% dos pacientes que pararam de fumar usaram nortriptilina. Por outro lado 74% dos pacientes que não pararam de fumar, neste grupo, usaram placebo. Houve diferença estatisticamente significativa entre os resultados ($p < 0,001$).

Tabela 7 – Número e porcentagem de pacientes com pontuação no *Fagerström* maior ou igual a sete e taxa de cessação em relação à medicação utilizada. Hospital do Câncer- GAT-1999/2000.

	<u>Parou</u>		<u>Não parou</u>		#p
	N	%	N	%	
Nortriptilina	29	88	19	26	p < 0,001
Placebo	4	12	53	74	

#P - nível descritivo para o teste qui-quadrado.

Não houve diferença estatisticamente significativa para a medicação utilizada (placebo ou remédio) na cessação do fumo para o grupo com pontuação no teste de *Fagerström* menor do que sete (p = 0,135), como mostra a tabela 8.

Tabela 8 – Número e porcentagem de pacientes com pontuação no *Fagerström* menor do que sete e taxa de cessação em relação à medicação utilizada. Hospital do Câncer- GAT-1999/2000.

	<u>Parou</u>		<u>Não parou</u>		#p
	N	%	N	%	
Nortriptilina	9	39	11	72	0,135
Placebo	14	61	5	28	

#P - nível descritivo para o teste qui-quadrado.

Dez pacientes iniciaram o tratamento, mas abandonaram antes da introdução de três comprimidos ao dia (seis pacientes não foram localizados, destes três pacientes fizeram uso de placebo e três pacientes fizeram uso de nortriptilina). Três pacientes queixaram-se de mal estar inespecífico (diarréia, dor de garganta e dores no corpo). Destes, dois fizeram uso de placebo, e um de medicação. Um paciente referiu dificuldades de distância para sua desistência. Este paciente fez uso de medicação ativa.

Dez pacientes abandonaram o tratamento após a introdução da dose de três comprimidos ao dia (equivalente a 75 mg de nortriptilina). Cinco pacientes referiram intolerância à droga como causa do abandono. Destes, três pacientes fizeram uso de droga ativa, e dois pacientes fizeram uso de placebo. As queixas foram de intensa secura da boca, e mal estar geral e inespecífico para todos os cinco pacientes. Os outros cinco pacientes referiram, como causa do abandono, a ineficácia do tratamento, sendo que destes, quatro pacientes fizeram uso de placebo, e um de droga ativa.

Esses pacientes que iniciaram o tratamento e desistiram foram considerados como não tendo sucesso na cessação do fumo.

Interessante ressaltar que em um caso em que o paciente recebia medicação ativa, o mesmo conseguiu parar de fumar com facilidade na

vigência de 50 mg/d de nortriptilina. Chamou-nos a atenção o efeito de 75 mg de nortriptilina neste paciente, o que causou reversão do efeito benéfico observado anteriormente, voltando então o paciente ao padrão de fumo inicial.

A tabela 9 mostra as reações adversas e sintomas de abstinência referidos pela população do estudo, durante o tratamento com placebo e com nortriptilina. Um mesmo paciente pode ter referido mais de um efeito adverso.

Tabela 9 – Número e porcentagem de pacientes segundo reações adversas, sintomas de abstinência e medicamento utilizado. Hospital do Câncer- GAT- 1999/2000.

<u>Efeitos adversos</u>	<u>Nortriptilina</u>		<u>Placebo</u>		<u>#p</u>
	(n = 68)	%	(n = 76)	%	
Boca seca	30	44	18	24	0,4186
Obstipação	20	29	12	16	0,0627
Dor de cabeça	6	9	4	5	0,3457
Insônia	5	7	9	12	0,3119
Irritação	12	18	18	24	0,3804
Desconcentração	8	12	15	20	0,1957
Ansiedade	12	18	21	28	0,1585
ganho de peso	10	15	18	24	0,1778

#P - nível descritivo para o teste qui-quadrado.

Ao final de três meses após o término do tratamento, dezoito pacientes que utilizaram nortriptilina (total de trinta e oito no final do

tratamento haviam parado), e quatro pacientes que utilizaram placebo (dezoito que haviam parado de fumar) ainda mantêm-se abstinentes.

Portanto, 26% dos pacientes que usaram nortriptilina mantêm-se abstinentes após três meses e 5% dos que usaram placebo mantêm-se sem fumar ($P = 0,0006$).

5 DISCUSSÃO

A nicotina em forma de adesivos, chicletes, e aerosóis é considerada a primeira alternativa no auxílio de indivíduos com relação à abstinência do fumo (LARANJEIRA et al. 1998; LARANJEIRA e GIGLIOTTI 2000; THOMPSON e HUNTER 1998).

No entanto, outros tratamentos têm chamado cada vez mais a atenção dos pesquisadores, tendo em vista o conhecimento que tem sido obtido em relação aos efeitos da nicotina em neurotransmissores cerebrais. Drogas antidepressivas têm sido pesquisadas visando a utilização na cessação do fumo, também em decorrência de seus efeitos em neurotransmissores (FERRY 1999; COVEY et al. 2000).

A bupropiona é a única droga antidepressiva até o momento, aprovada pelo *Food and Drug Administration* para o tratamento da cessação do fumo. Esta droga já foi utilizada com alguma experiência

nos Estados Unidos da América como antidepressivo, e posteriormente proibida por seu risco de diminuir o limiar convulsivo, voltando recentemente com a advertência de ser contra indicada a pacientes predispostos a convulsões (ASCHER et al. 1995).

Os fatores predisponentes a convulsões que devem ser observados para o uso da bupropiona podem ser diversos (ASCHER et al. 1995; JOHNSTON et al. 1991). O risco de convulsão está relacionado à predisposição do paciente, à situação clínica, e aos medicamentos usados concomitantemente que devem ser considerados para se fazer uma seleção adequada dos pacientes para terapia com a bupropiona. Os fatores predisponentes que podem aumentar o risco de convulsões com o uso da bupropiona incluem história de traumatismo craniano, convulsões prévias, tumor de sistema nervoso central e medicamentos concomitantes que diminuem o limiar convulsivo. As circunstâncias associadas ao aumento do risco de convulsões incluem o uso excessivo de álcool, a interrupção abrupta do álcool ou de outros sedativos, o vício em opiáceos, cocaína ou estimulantes e anoréxicos, o diabetes tratado com hipoglicemiantes ou insulina.

Muitos medicamentos como antipsicóticos, antidepressivos, teofilinas, esteróides sistêmicos e os regimes de tratamento com a

interrupção abrupta dos benzodiazepínicos diminuem os limiares de convulsão.

Aproximadamente 35% dos pacientes que recebem a dose de 300 mg/d de bupropiona apresentam insônia e não há experiência clínica estabelecendo segurança do uso de bupropiona em pacientes com doença cardiovascular (ROOSE et al. 1991), apesar de alguns estudos clínicos já terem sido realizados com esta população (ASCHER et al. 1995; ROOSE et al 1991).

A nortriptilina, por sua vez, tem se mostrado eficaz no tratamento da cessação do fumo (PROCHASKA et al. 1998; HALL et al. 1998). Droga bastante conhecida, com ampla utilização em diversos países, sendo que nos Estados Unidos da América, vem sendo utilizada desde a década de sessenta.

Em comparação com outros antidepressivos tricíclicos, a nortriptilina tem as seguintes vantagens terapêuticas: Mínima sedação diurna, mínima estimulação noturna capaz de prejudicar o sono, baixa incidência de efeitos colaterais anticolinérgicos, baixa incidência de hipotensão ortostática, opção de dose única diária, baixo risco de potencializar convulsões (BURROWS et al. 1977; COOPER e SIMPSON 1978).

A principal advertência a seu uso relaciona-se a pacientes com doenças cardiovasculares, sendo que a experiência clínica em relação a este fator é grande, e os riscos bem estabelecidos (BURROWS et al. 1977; COOPER e SIMPSON 1978). Dentre os tricíclicos, a nortriptilina tem uma das menores taxas de efeitos adversos, tendo, por esta razão, boa aceitação para o uso em população de idosos. Os efeitos adversos são, na maioria das vezes leves, resumindo-se freqüentemente à boca seca e à prisão de ventre.

A utilização da nortriptilina para o tratamento da cessação do fumo é viável para um grande número de pacientes não só pela segurança que representa mas, também, por seu baixo custo. O custo mensal do tratamento com nortriptilina para fumantes estaria em torno de quarenta Reais (cerca de vinte Dólares). O custo para o tratamento com a bupropiona, no entanto, pode chegar a cento e vinte Reais (cerca de sessenta Dólares).

No nosso estudo com 144 fumantes, 23,7% dos pacientes que utilizaram placebo pararam de fumar e 55,9% dos pacientes que utilizaram a nortriptilina pararam de fumar ($p < 0,001$). Foi considerado que o indivíduo havia parado de fumar caso relatasse abstinência total do cigarro há pelo menos uma semana, no final do tratamento.

Em HURT et al. (1997), estudo randomizado, duplo cego, placebo controlado, dose resposta multicêntrico com 615 pacientes, realizado com a bupropiona, foram relatados resultados aproximados aos obtidos em nosso estudo, com o uso de 300 mg de bupropiona ao dia. Na sexta semana do estudo, ou seja, quinta semana após o dia esperado para pararem de fumar, a taxa de cessação do fumo foi de 19% para o grupo usando placebo e 44,2% para o grupo que utilizou 300 mg de bupropiona ($p < 0,001$). Neste estudo a abstinência foi confirmada com dosagem de monóxido de carbono expirado.

Em PROCHASKA et al. (1998), estudo randomizado, duplo cego, placebo controlado com 214 pacientes, foram estudados os efeitos da nortriptilina na cessação do fumo. Neste estudo, cinco semanas após a data marcada para a cessação do fumo, a taxa de sucesso para o grupo que usou droga ativa foi de 40%, e para o grupo que usou o placebo, 19%. Neste estudo a abstinência também foi confirmada laboratorialmente.

No estudo que realizamos não foram feitos exames laboratoriais que confirmem os relatos referidos de abstinência. Podemos, no entanto, esperar que a proporção de falsos relatos de cessação seja semelhante nos dois grupos do estudo (placebo ou nortriptilina). Na comparação

entre o sucesso na cessação do fumo, dos dois grupos, a diferença estatisticamente significativa confirma a eficácia da nortriptilina.

Em HALL et al. (1998), outro estudo com a nortriptilina, placebo controlado, duplo cego, randomizado, com 199 pacientes, as taxas de abstinência iniciais, correspondentes à décima semana de tratamento foram de 40% para pacientes recebendo placebo, e de 70% para pacientes recebendo nortriptilina. A metodologia utilizada neste estudo permitia que fosse ajustada a dose sérica da medicação utilizada para níveis terapêuticos, quando necessário, no momento em que se realizavam dosagens séricas da nortriptilina. Isto pode explicar, em parte os melhores resultados encontrados no estudo de HALL et al. (1998), em relação aos resultados do nosso estudo, no qual não foi realizada a correção da dosagem da droga para níveis terapêuticos.

Como possível exemplo da importância do ajuste da dosagem da nortriptilina para a eficácia do tratamento, temos um caso relatado em nossos resultados, em que o paciente apresentou piora na diminuição da vontade de fumar, e aumento dos cigarros fumados, com o aumento da dose que utilizava de 50 mg diários para 75 mg. Uma explicação para este achado é a possibilidade do paciente ter saído da “janela terapêutica” da droga, e conseqüentemente ter tido diminuição do efeito medicamentoso.

No estudo de HALL et al. (1998), foram analisados em separado os resultados nas taxas de cessação do fumo para pacientes com e sem história prévia de depressão maior, recebendo intervenção do tipo comportamental ou do tipo educacional, associada ao uso de placebo ou droga ativa. Os melhores resultados na cessação do fumo foram obtidos com intervenção educacional, nos pacientes sem história pessoal de depressão recebendo a droga ativa. A história prévia de depressão negativa foi, no entanto, o fator mais importante para o sucesso do tratamento.

No estudo de HALL et al. (1998) acima mencionado, os pacientes que até três meses após o início do tratamento para a cessação do fumo apresentaram quadros depressivos, foram excluídos do estudo. Esta diferença metodológica pode estar implicada na diferença dos resultados obtidos na eficácia da cessação do fumo, em relação ao nosso estudo em discussão.

O desencadeamento de transtornos psiquiátricos associados à cessação do fumo, como sugere a APA (1996), é forte indicação para indivíduos serem encaminhados a um programa de auxílio ao tabagista. Como coloca GLASSMAN (1993), sabemos que o humor do fumante parece exercer potente efeito na motivação ao uso da nicotina. Pessoas com tendência ao pólo depressivo de humor seriam, portanto,

predispostas a começarem a fumar, e propensos a terem mais dificuldade na cessação do fumo (GLASSMAN 1993; GLASSMAN et al. 1990). Isto parece estar relacionado a mudanças decorrentes da abstinência de nicotina na atividade dopaminérgica cerebral (BRESLAU et al. 1993; D'MELLO e FLANAGAN 1996).

A questão entre nicotina e estabilização de quadros psiquiátricos tem sido alvo de estudos (GLASSMAN 1993; GLASSMAN et al. 1990; D'MELLO e FLANAGAN 1996; BRESLAU et al. 1991, 1992, 1994). A descompensação de quadros psiquiátricos, segundo estes estudos, dificulta o indivíduo que se empenha em parar de fumar em conseguir êxito. A relação que se estabelece no sistema nervoso central, quanto aos efeitos dos diversos neurotransmissores é pouco conhecida.

JOENBY et al. 1999, em estudo realizado com a bupropiona, ou placebo, ou adesivo de nicotina, ou adesivo de nicotina + bupropiona, com 893 indivíduos, que excluiu pacientes com história prévia de diversas patologias psiquiátricas (pânico, psicoses, transtorno bipolar, transtornos alimentares, dependência de drogas psicoativas e álcool) obteve os resultados no grupo tratado no momento inicial da cessação com adesivo, 48,0%; com dose de bupropiona de 300 mg, 60,2%; bupropiona mais adesivo, 66,5%; placebo, 33,8%; com significância estatística.

A exclusão de uma parcela maior da população psiquiátrica, neste estudo, pode se relacionar ao melhor resultado, nas taxas de cessação do fumo, obtido neste estudo em relação ao estudo realizado por HURT et al. (1997) com a bupropiona, que obteve números mais próximos aos nossos resultados.

Não houve nestes estudos referidos com a nortriptilina ou mesmo que utilizaram a bupropiona, investigação quanto à interferência do nível de dependência de nicotina em relação à cessação do fumo. Nosso estudo mostra esta relação, sugerindo que o grau de dependência de nicotina seria importante fator preditor do sucesso de tratamentos com a nortriptilina. Estudos com maior número de pacientes são necessários para confirmação desta hipótese.

6 CONCLUSÃO

Concluimos que a nortriptilina na cessação do fumo:

- é uma droga efetiva (placebo X nortriptilina $p < 0,001$);
- é uma droga segura e bem tolerada;
- representa um gasto mensal no tratamento para fumantes equivalente a um terço do gasto total com a bupropiona;
- tem efetividade na população de fumantes altamente dependentes de nicotina.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

[APA] American Psychiatry Association. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**. 4th ed. Porto Alegre: Artes médicas; 1990. p.344-8: Critérios diagnósticos para dependência a nicotina.

[APA] American Psychiatry Association. Practice guideline for the treatment of patients with nicotine dependence. **Am J Psychiatry** 1996; 153:1-30.

Amitrai Y, Kennedy EJ, DeSandre P, Frischer H. Distribution of Amitriptyline and Nortriptyline in blood: role of α -1- glycoprotein. **Ther Drug Monit** 1993; 15:267-73.

Anda RF, Williamson DF, Escobedo LG, Mast EE, Giovino GA, Remington PL. Depression and the dynamics of smoking: a national perspective. **J Am Med Assoc** 1990; 264:1541-5.



Ascher JA, Cole JO, Colin J-N, Feighner JP, Ferris RM, Fibiger HC, Golden RN, Martin P, Potter WZ, Richelson E, Sulser F. Bupropion: a review of its mechanism of antidepressant activity. **J Clin Psychiatry** 1995; 56:395-401.

Assunta M. Tobacco and poverty. In: **Proceedings of INGCAT International NGO Mobilisation Meeting**; 1999 May 15-16; Geneva p25-29.

Benowitz NL. Treating tobacco addiction nicotine or no nicotine? [letter]. **N Engl J Med** 1997; 337:1230-1.

Benowitz NL, Henningfield JE. Establishing a nicotine threshold for addiction: the implications for tobacco regulation. **N Engl J Med** 1994; 331:123-5.

Bertilsson L, Mellström B, Sjöqvist F. Pronounced inhibition of noradrenaline up take by 10-hydroxy-metabolites of nortriptyline. **Life Sci** 1979; 25:1285-92.



Blondal T, Gudmundsson LJ, Tomasson K, Jonsdottir D, Hilmarsdottir H, Kristjansson F, Nilsson F, Bjornsdottir US. The effects of fluoxetine combined with nicotine inhalers in smoking cessation: a randomized trial. **Addiction** 1999; 94:1007-15.

Breslau N, Kilbey MM, Andreski P. Nicotine dependence, major depression, and anxiety in young adults. **Arch Gen Psychiatry** 1991; 48:1069-74.

Breslau N, Kilbey MM, Andreski P. Nicotine withdrawal symptoms and psychiatric disorders: finding from an epidemiologic study of young adults. **Am J Psychiatry** 1992; 149:464-9.

Breslau N, Kilbey MM, Andreski P. Nicotine dependence and major depression: new evidence from a prospective investigation. **Arch Gen Psychiatry** 1993; 50:31-5.

Breslau N, Kilbey MM, Andreski P. DSM-III-R nicotine dependence in young adults: prevalence, correlates and associated psychiatric disorders. **Addiction** 1994; 89:743-54.

Burrows G, Scoggins BA, Turecek LR, Davies BD. Plasma nortriptyline and clinical response. **Clin Pharmacol Ther** 1974; 16:639-44.

Burrows GD, Maguire KP, Scoggins BA, Stevenson J, Davies B. Plasma nortriptyline and clinical response: a study using changing plasma levels. **Psychol Med** 1977; 7:87-91.

Clarke PBS, Reuben M. Release of [^3H]-noradrenalina from rat hippocampal synaptosomes by nicotine: mediation by different nicotinic receptor subtypes from striatal [^3H]-dopamine release. **Br J Pharmacol** 1996; 117:595-606.

Cooper TB, Simpson GM. Prediction of individual dosage of nortriptyline. **Am J Psychiatry** 1978; 135:333-5.

Covey SL, Glassman AH, Stetner F. Depression and depressive symptoms in smoking cessation. **Compr Psychiatry** 1990; 31:350-4.

Covey SL, Sullivan MA, Johnston JA, Glassman AH, Robinson MD, Adams DP. Advances in non-nicotine pharmacotherapy for smoking cessation. **Drugs** 2000; 59:17-31.



Crome P, Dawling S, Braithwaite RA. Effect of activated charcoal on absorption of nortriptyline. **Lancet** 1977; 10:1203-5.

Coyle JT. Neurociência e psiquiatria. In: Talbot JA, Hales RE, Yudofsky SC, editores. **Tratado de psiquiatria**. Porto Alegre: Artes Médicas; 1992. p.3-23.

Dahl M-L, Bertilsson L, Nordin C. Steady-state plasma levels of nortriptyline and its 10-hydroxy metabolite: relationship to the CYP2D6 genotype. **Psychopharmacology (Berl)** 1996; 123:315-9.

D'Mello DA, Flanagan C. Seasons and depression: the influence of cigarette smoking. **Addict Behav** 1996; 671-4.

Edwards NB, Murphy JK, Downs AD, Ackerman BJ, Rosenthal TL. Doxepin as an adjunct to smoking cessation: a double-blind pilot study. **Am J Psychiatry** 1989; 146:373-6.

Ernst V, Kaufman N, Nichten M, Samet J, Yoon S Y. Women and Tobacco: moving from policy to action. **Int J Public Health**; 2000. 891-901.

Escobedo LG, Kirch DG, Anda RF. Depression and smoking initiation among US Latinos. **Addiction** 1996; 91:113-9.

Fagerström KO, Schneider NG. Measuring nicotine dependence: a review of the fagerström tolerance questionnaire. **J Behav Med** 1989; 12:159-81.

Ferry LH. Non-nicotine pharmacotherapy for smoking cessation. **Prim Care** 1999; 26:653-69.

Foulds J. Why it is difficult to stop smoking. In: **Proceedings of INGCAT international NGO mobilisation meeting**; 1999 May 15-16; Geneva p31-35.

Fowler JS, Volkow ND, Wang G-J, Pappas N, Logan J, Shea C, Alexoff D, MacGregor RR, Schlyer DJ, Zezulkova I, Wolf AP. Brain monoamine oxidase: a inhibition in cigarette smokers. **Proc Natl Acad Sci** 1996; 93:14065-9.

Ganong WF, editor. **Fisiologia médica**. 17th ed. Rio de Janeiro: Lange; 1998. p.188-96: Funções superiores do sistema nervoso central: reflexos condicionados, aprendizado e fenômenos correlatos.

Giovino GA, Henningfield JE, Tomar SL, Escobedo LG, Slade J. Epidemiology of tobacco use and dependence. **Epidemiol Rev** 1995; 17:48-65.

Glassman AH. Cigarette smoking: implications for psychiatric illness. **Am J Psychiatry** 1993; 150:546-53.

Glassman AH, Stetner F, Walsh T, Raizman PS, Fleiss JL, Cooper TB, Covey LS. Heavy smokers, smoking cessation and clonidine: results of a double-blind, randomized trial. **J Am Med Assoc** 1988; 259:2863-6.

Glassman AH, Helzer JE, Covey LS, Cottler LB, Stetner F, Tipp JE, Johnson J. Smoking, smoking cessation, and major depression. **J Am Med Assoc** 1990; 264 :1546-9.

Glassman AH, Covey LS, Dalack GW, Stetner F, Rivelli SK, Fleiss J, Cooper TB. Smoking cessation, clonidine, and vulnerability to nicotine among dependent smokers. **Clin Pharmacol Ther** 1993; 54:670-9.

Gorenstein C, Andrade L. Validation of a Portuguese version of the beck depression inventory and the state-trait anxiety inventory in Brazilian subjects. **Braz J Med Biol Res** 1996; 29:443-57.

Hall SM, Reus VI, Muñoz RF, Sees KL, Humfleet G, Hartz DT, Frederick S, Triffleman E. Nortriptyline and cognitive-behavioral therapy in the treatment of cigarette smoking. **Arch Gen Psychiatry** 1998; 55:683-93.

Hasting G, MacFadyen L, Eadie D. Why people start smoking?: The role of marketing. In: **Proceedings of INGCAT international NGO mobilisation meeting**; 1999 May 15-16; Geneva p31-35.

Heatherton TF, Kozlowski R, Frecker RC, Fagerström K-O. The Fagerström test of nicotine dependence: a revision of the Fagerström tolerance questionnaire. **Br J Addict** 1991; 86:1119-27.

Hemenway D, Solnick SJ, Colditz GA. Smoking and suicide among nurses. **Am J Public Health** 1993; 83:249-51.

Histman B, Pingitore R, Spring B, Mahableshwarkar A, Mizes JS, Segraves KA, Kristeller JL, Xu W. Antidepressant pharmacotherapy helps some cigarette smokers more than others. **J Consult Clin Psychol** 1999; 67:547-54.

Hughes JR. Genetics of smoking: a brief review. **Behav Ther** 1986; 17:335-45.

Hughes JR. Clonidine, depression, and smoking cessation. **J Med Am Assoc** 1988; 259:2901-2.

Hughes JR. Tobacco withdrawal in self-quitters. **J Consult Clin Psychol** 1992; 5:689-697.

Hughes JR, Hatsukami D. Signs and symptoms of tobacco withdrawal. **Arch Gen Psychiatry** 1986; 43:289-94.

Hughes JR, Hatsukami DK, Mitchell JE, Dahlgren LA. Prevalence of smoking among psychiatric outpatients. **Am J Psychiatry** 1986; 143:993-7.

Hughes JR, Gust SW, Pechacek TF. Prevalence of tobacco dependence and withdrawal. **Am J Psychiatry** 1987; 144:205-8.

Hughes JR, Gust SW, Skoog K, Keenan RM, Fenwick JW. Symptoms of tobacco withdrawal: a replication and extension. **Arch Gen Psychiatry** 1991; 48:52-9.

Hurt RD, Sachs DPL, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, Dale LC, Khayrallah MA, Schroeder DR, Glover PN, Sullivan CR, Croghan IT, Sullivan PM. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. **N Eng J Med** 1997; 337:1195-202.

Ishikawa H, Ohtsuki T, Ishiguro H, Yamakawa-Kobayashi K, Endo K, Lin Y-L, Yanagi H, Tsuchiya S, Kawata K-I, Hamaguchi H, Arinami T. Association between serotonin transporter gene polymorphism and smoking among Japanese males. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 1999; 8:831-3.

Jackson EA. Bupropion for smoking cessation. **J Fam Pract** 1998; 46:111-2.

Jerling M, Alván G. Nonlinear kinetics of nortriptyline in relation to nortriptyline clearance as observed during therapeutic drug monitoring. **Eur J Clin Pharmacol** 1994; 46:67-70.

Johnston JA, Lineberry CG, Ascher JA, Davidson J, Khayrallah MA, Feighner JP, Shark P. A 102-center prospective study of seizure in association with bupropion. **J Clin Psychiatry** 1991; 52:450-6.

Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR, Smith SS, Muramoto ML, Daughton DM, Doan K, Fiore MC, Baker TB. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch or both for smoking cessation. **N Engl J Med** 1999; 340:685-91.

Kaufman N, Yach D. Tobacco control: challenges and prospects. **Bull World Health Organ** 2000; 78:867.



- Kendler KS, Neale MC, MacLean CJ, Heath CA, Eaves LJ, Kessler RC. Smoking and major depression: a causal analysis. **Arch Gen Psychiatry** 1993; 50:36-43.
- Laranjeira R, Gigliotti A. Tratamento da dependência da nicotina. **Psiquiatria na prática médica** 2000;33: 9-16
- Laranjeira R, Lourenço MTC, Samaia HB. Como ajudar seu paciente a parar de fumar. **Diagnóstico & Tratamento** 1998; 32:65-8.
- Montgomery S, Braithwaite R, Dawling S, McAuley R. High plasma nortriptyline levels in the treatment of depression I. **Clin Pharmacol Ther** 1978; 23:309-14.
- Nordin C. CSF/plasma ratio of 10 hydroxy nortriptyline is influenced by sex and body height. **Psychopharmacology** 1993; 113:222-4.
- Nordin C, Bertilsson L. Active hydroxymetabolites of antidepressants: emphasis on E-10-hydroxy-nortriptyline. **Clin Pharmacokinet** 1995; 28:26-40.

Perry PJ, Zeilmann C, Arndt S. Tricyclic antidepressant concentrations in plasma: an estimate of their sensitivity and specificity as a predictor of response. **J Clin Psychopharmacol** 1994; 14:230-40.

Pomerleau OF. Nicotine and the central nervous system: biobehavioral effects of cigarette smoking. **Am J Med** 1992; 93 Suppl 1:2-7.

Pontieri FE, Tanda G, Orzi F, Di Chiara G. Effects of nicotine on the nucleus accubens and similarity to those of addictive drugs. **Nature** 1996; 382:255-7.

Prochazka AV, Weaver MJ, Keller RT, Fryer GE, Licari PA, Lofaso DA. Randomized trial of nortriptyline for smoking cessation. **Arch Intern Med** 1998; 158:2035-9.

Roose SP, Dalack GW, Glassman AH, Woodring S, Walsh BT, Giardina EGV. Cardiovascular effects of bupropion in depressed patients with heart disease. **Am J Psychiatry** 1991; 148:512-6.

Saloojee Y, Dagli E. Tobacco industry tacts for resisting public policy on health. **Int J Public Health**. 2000; 902-910

Shields PG, Lerman C, Audrain J, Bowman ED, Main D, Boyd NR, Caporaso NE. Dopamine D4 receptors and the risk of cigarette smoking in African-Americans and Caucasians. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev** 1998; 7:453-8.

Shiffman S, Johnston JA, Khayrallah E, Elash CA, Gwaltney CJ, Paty JA, Gnys M, Evoniu KG, DeVeaugh-Geiss J. The effect of bupropion on nicotine craving and withdrawal. **Psychopharmacology (Berl)** 2000; 148:33-40.

Slordal L, Lundgren T, Bessesen A, Sager G. Distribution of nortriptyline in human blood: effects of temperature, PH, and drug concentration. **Ther Drug Monit** 1987; 9:67-71.

Task Force on the Use of Laboratory Tests in Psychiatry. Tricyclic antidepressants - blood level measurement and clinical outcome: an APA Task Force Report. **Am J Psychiatry** 1985; 142:155-62.

Thompson GH, Hunter DA. Nicotine replacement therapy. **Ann Pharmacother** 1998; 32:1067-75.

Valença A, Nascimento I, Nardi AE, Zin W, Guitmann G, Figueira I, Marques C, Andrade Y, Versiani M. Nicotina, ansiedade e depressão: série psicofarmacologia-73. **J Bras Psiquiatria** 1998; 47:243-50.

Von Bahr C, Steiner E, Koike Y, Gabrielson J. Time course of enzyme induction in humans: effect of pentobarbital on nortriptyline metabolism. **Clin Pharmacol Ther** 1998; 64:18-26.

[WHO] World Health Organization. **Framework Convention on Tobacco Control**. [monograph on line]. WHO; 2000. Available from <URL.<http://tobacco.who.int/en/fctc>>.

Younes RN. Câncer de pulmão. In: Kowalski LP, Sabbaga J, Fogaroli RC, Lopes LF, colaboradores. **Manual de condutas diagnósticas e terapêuticas em oncologia**. São Paulo: Âmbito; 1996. p.331-49.

Yue Q-Y, Zhong Z-H, Tybring G, Dalén P, Dahl M-L, Bertilsson L, Sjöqvist F. Pharmacokinetics of nortriptyline and its 10-hydroxy metabolite in chinese subjects of different CYP2D6 genotypes. **Clin Pharmacol Ther** 1998; 64:384-90.

Ziegler VE, Clayton PJ, Taylor JR, Co BT, Biggs JT. Nortriptyline plasma levels and therapeutics response. **Clin Pharmacol Ther** 1976; 20:458-63.

(anexo 1) - Anamnese Psiquiátrica

GRUPO DE APOIO AO TABAGISTA

Data ____/____/____

NÚMERO DO ATENDIMENTO []

NOME DO PACIENTE _____ IDADE _____

CATEGORIA (1) convênio (2) particular (3) SUS

SEXO (1) masculino (2) feminino

NATURALIDADE (1) municípios da Grande São Paulo (2) outros Estados
(3) outros municípios do Estado de (4) outros países
de São PauloSITUAÇÃO CONJUGAL (1) solteiro (2) casado/amasiado (3) separado
ATUAL (4) viúvo (5) outrosESCOLARIDADE (1) analfabeto (2) primário incompleto (3) primário completo
(4) secundário incompleto (5) secundário completo (6) superior incompleto
(7) superior completo (8) mestrado comp./incomp. (9) doutorado comp./incomp.OCUPAÇÃO (1) Ativo (trabalhou até 4 meses antes da entrevista);
(2) Inativo (parou de trabalhar há, pelo menos, 4 meses
antes da data da entrevista);
(3) Dona de casa, estudante, aposentado.COR DA PELE (1) Branca (2) Negra (3) Mulata
(4) Amarela (5) Outras

HÁ QUANTOS ANOS FUMA? _____

MOTIVAÇÃO PARA DEIXAR DE FUMAR:

(0) NÃO (1) PESSOAL (2) FAMILIAR

(3) MOTIVO DE SAÚDE (4) OUTROS _____

HISTÓRIA FAMILIAR: Depressão (0) Não (1) Sim

HISTÓRIA PESSOAL: Depressão (0) Não (1) Sim

**(Anexo 2) - Questionário para quantificar dependência de
nicotina baseado no
FAGERSTRÖM TEST FOR NICOTINE DEPENDENCE**

Nome: _____ Data: _____

1 - Após quanto tempo, desde que você se levanta, você fuma seu primeiro cigarro?

Resposta

Pontos

Em 5 minutos ou antes	3
6 - 30 min.	2
31 - 60 min.	1
Depois de 60 min.	0

2 - Você acha difícil controlar o fumo em lugares onde ele é proibido, como igrejas, cinemas, etc.?

Sim	1
Não	0

3 - Qual o pior cigarro a ser abandonado por você?

O primeiro do dia	1
Qualquer outro que não o primeiro	0

4 - Quantos cigarros por dia você fuma?

10 ou menos	0
11 - 20	1
21 - 30	2
31 ou mais	3

5 - Você fuma mais freqüentemente pela manhã do que no restante do dia?

Sim	1
Não	2

6 - Você fuma mesmo quando está doente e tem que ficar na cama?

Sim	1
Não	0

Total de pontos =

(ANEXO 3) - Inventário Beck

Nome: _____

Data ____/____/____

Neste questionário existem grupos de afirmativas. Por favor, leia cuidadosamente cada uma delas. A seguir, selecione a afirmativa, em cada grupo, que melhor descreve como você se sentiu NA SEMANA QUE PASSOU, INCLUINDO O DIA DE HOJE. Desenhe um círculo em torno do número ao lado da afirmativa que houver selecionado. Se várias afirmativas no grupo parecerem aplicar-se igualmente bem, circule cada uma delas. Certifique-se de ler todas as afirmativas de cada grupo antes de fazer sua escolha.

1. 0. Não me sinto triste.
 1. Sinto-me triste.
 2. Sinto-me triste todo o tempo e não consigo sair disso.
 3. Estou tão triste ou infeliz que não posso agüentar !
2. 0. Não estou particularmente desencorajado(a) quanto ao futuro.
 1. Sinto-me desencorajado(a) quanto ao futuro.
 2. Sinto que não tenho nada por esperar.
 3. Sinto que o futuro é sem esperança e que as coisas não podem melhorar.
3. 0. Não me sinto fracassado(a).
 1. Sinto que falhei mais do que o indivíduo médio.
 2. Quando olho para trás em minha vida, tudo que vejo é uma porção de fracassos.
 3. Sinto que sou um fracasso completo.
4. 0. Obtenho tanta satisfação com as coisas como costumava fazer.
 1. Não gosto das coisas da maneira que costumava gostar.
 2. Não consigo mais sentir satisfação real com coisa alguma.
 3. Estou insatisfeito(a) ou entediado(a) com tudo.

5. 0. Não me sinto particularmente culpado(a).
 1. Sinto-me culpado(a) boa parte do tempo.
 2. Sinto-me culpado(a) a maior parte do tempo.
 3. Sinto-me culpado(a) o tempo todo.
6. 0. Não sinto que esteja sendo punido(a).
 1. Sinto que posso ser punido(a).
 2. Espero ser punido(a).
 3. Sinto que estou sendo punido(a).
7. 0. Não me sinto desapontado(a) comigo mesmo(a).
 1. Sinto-me desapontado(a) comigo mesmo(a).
 2. Sinto-me aborrecido(a) comigo mesmo(a).
 3. Eu me odeio.
8. 0. Não sinto que seja pior do qualquer outra pessoa.
 1. Critico-me por minhas fraquezas ou erros.
 2. Responsabilizo-me o tempo todo por minhas falhas.
 3. Culpo-me por todas as coisas ruins que acontecem.
9. 0. Não tenho nenhum pensamento a respeito de me matar.
 1. Tenho pensamentos sobre me matar, mas não os levaria adiante.
 2. Gostaria de me matar.
 3. Eu me mataria, se tivesse oportunidade.
10. 0. Não costumo chorar mais que o habitual.
 1. Choro mais agora do que costumava fazer.
 2. Atualmente, choro o tempo todo.
 3. Eu costumava conseguir chorar, mas agora não consigo, ainda que queira.
11. 0. Não me irrita mais agora que em qualquer época.
 1. Fico molestado(a) ou irritado(a) mais facilmente do que costumava.
 2. Atualmente, sinto-me irritado(a) todo o tempo.
 3. Absolutamente não me irrita com as coisas que costumava irritar-me.

12. 0. Não perdi o interesse nas outras pessoas.
 1. Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
 2. Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
 3. Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.
13. 0. Tomo decisões mais ou menos tão bem quanto em qualquer época.
 1. Adio minhas decisões mais do que costumava.
 2. Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.
 3. Não consigo mais tomar decisão alguma.
14. 0. Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.
 1. Preocupo-me por estar parecendo velho(a) ou sem atrativos.
 2. Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
 3. Considero-me feio(a).
15. 0. Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.
 1. Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
 2. Tenho que me forçar muito até fazer qualquer coisa.
 3. Não consigo fazer nenhum trabalho.
16. 0. Durmo tão bem quanto de hábito.
 1. Não durmo tão bem quanto costumava.
 2. Acordo 1 ou 2 horas mais cedo que de hábito e tenho dificuldades de voltar a dormir.
 3. Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.
17. 0 Não fico mais cansado(a) do que de hábito.
 1. Fico cansado(a) com mais facilidade do que costumava.
 2. Sinto-me cansado(a) ao fazer qualquer coisa.
 3. Estou cansado(a) demais para fazer qualquer coisa.
18. 0. Meu apetite não está pior do que de hábito.
 1. Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
 2. Meu apetite está muito pior agora.
 3. Não tenho mais nenhum apetite.

19. 0. Não perdi muito peso se é que perdi algum ultimamente.

1. Perdi mais de 2,5 Kg.

2. Perdi mais de 5 Kg.

3. Perdi mais de 7,5 Kg.

Estou deliberadamente tentado perder peso, comendo menos:

Sim _____ Não _____

20. 0. Não me preocupo mais do que de hábito com minha saúde.

1. Preocupo-me com problemas físicos, com dores e aflições, ou perturbações no estômago, ou prisão de ventre.

2. Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em muito mais que isso.

3. Estou tão preocupado(a) com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.

21. 0. Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.

1. Estou menos interessado(a) em sexo do que costumava.

2. Estou bem menos interessado(a) em sexo atualmente.

3. Perdi completamente o interesse no sexo.

Anexo 4 - Consentimento pós-informado

O consentimento será dado exclusivamente para a participação na pesquisa, não havendo a extensão deste para outros projetos.

A pesquisa em questão propõe-se a comparar os resultados obtidos no tratamento de pacientes que tentam parar de fumar com a utilização de medicação antidepressiva por via oral (nortriptilina).

Os pacientes participarão de tratamento composto por cinco sessões em grupo, onde serão submetidos a abordagens comportamentais de situações vividas durante o tratamento.

Estaremos tentando descobrir se a medicação nortriptilina pode ajudar o fumante a parar de fumar.

Os efeitos possíveis em decorrência da medicação, na população liberada pela avaliação clínica serão: boca seca, visão turva e prisão de ventre. Estes efeitos acontecem em grau leve na maioria dos pacientes, por características da droga (causa poucos efeitos colaterais, quando comparada a outras drogas do mesmo tipo). Pode, ainda, ocorrer com menor frequência: retenção urinária, ejaculação precoce e hipotensão. Todos estes efeitos, caso ocorram, acontecerão no início da utilização, melhorando com o passar do tempo, à medida que o indivíduo se acostume com a droga. A medicação será aumentada gradualmente para minimizar tais efeitos.

Acredita-se, pelo que já foi estudado sobre o assunto, que a nortriptilina pode ajudar a aumentar o sucesso do tratamento do paciente, diminuir os sintomas de abstinência, diminuir as taxas de aumento de peso e desencadeamento de quadros de ansiedade e depressão pela abstinência do fumo, com baixo risco de efeitos colaterais. Poderá significar avanço no tratamento utilizado para fumantes e responder a questões ainda existentes sobre a relação de abstinência do fumo e o desencadeamento de quadros de depressão.

Os registros de identificação do paciente serão confidenciais, apenas acessíveis aos pesquisadores.

O paciente terá acompanhamento médico especializado durante toda a pesquisa, sempre que for necessário e por tempo indeterminado em qualquer intercorrência médica relacionada ao tratamento proposto na pesquisa.

Para qualquer esclarecimento sobre os direitos dos participantes na pesquisa e/ou danos relacionados à mesma, contactar a Dra. Célia Lídia da Costa, no telefone 3272-5121. Caso o pesquisador principal não forneça as informações/esclarecimentos suficientes, por favor, entre em contato com o coordenador do Comitê de Ética do Hospital do Câncer - SP, pelo telefone 3272-5000, ramais 1113 e 1117.

O paciente tem o direito de não participar do estudo, e o direito de desistir a qualquer tempo, sem qualquer prejuízo para o seu tratamento pela recusa ou deistência.

Ass: _____

Estou ciente da pesquisa, esclarecido sobre a mesma e concordo em participar.