

# Evidência no Tratamento Farmacológico da Cessação Tabágica

## The Evidence for Pharmacological Treatment for Smoking Cessation

Ana Raquel Marques\*, Maria João Esteves\*\*, Alberto Pinto Hespanhol\*\*\*

### Resumo

**Objectivos:** O consumo de tabaco é a principal causa de morte evitável. O objectivo deste estudo é comparar a eficácia e a relação custo-eficácia dos vários tratamentos farmacológicos disponíveis para a cessação tabágica.

**Fontes de Dados:** *Pubmed*, sites da *Organização Mundial de Saúde* e da *Direcção Geral de Saúde*.

**Métodos de Revisão:** Foi realizada, na *Pubmed*, uma pesquisa sistemática de artigos publicados entre 2000 e 2010, nas línguas Portuguesa, Inglesa e Espanhola, usando os seguintes termos *MESH*: *smoking cessation, tobacco, therapy, epidemiology, cost-effectiveness*. Para avaliar o nível de evidência, foi utilizada a escala *Strength-of-Recommendation Taxonomy* da *American Family Physician*.

**Resultados:** A vareniclina é recomendada como sendo bem tolerada e eficaz como tratamento de primeira linha para a cessação tabágica, tal como a bupropiona e a Terapia de Substituição da Nicotina; antidepressivos, como a nortriptilina, são considerados de segunda linha.

**Conclusões:** A vareniclina é o fármaco mais eficaz e com melhor relação custo-eficácia. No entanto, os vários tratamentos farmacológicos disponíveis não têm um impacto uniforme em todos os fumadores. O tratamento deve ser adaptado às condições locais e culturais, e ajustado às preferências e necessidades individuais.

**Palavras-Chave:** cessação tabágica, tabaco, tratamento, epidemiologia, relação custo-eficácia.

### Abstract

**Goals:** To compare the efficiency and the cost-effectiveness of the different types of pharmacological treatments available for smoking cessation.

**Data sources:** *Pubmed*, websites *World Health Organization* and “*Direcção Geral de Saúde*”.

**Review Methods:** A systematic review (in *Pubmed*) of articles published between 2000 and 2010, in Portuguese, English and Spanish was conducted using the following *MESH* terms: *smoking cessation, tobacco, therapy, epidemiology, cost-effectiveness*. To evaluate the strength of evidence for recommendations the *Strength-of-Recommendation Taxonomy of American Family Physician* was used.

**Results:** Varenicline is well tolerated and is effective as a first line treatment for smoking cessation, as are bupropion and nicotine replacement therapy. Antidepressants, such as nortriptyline are considered to be second line treatments.

**Conclusions:** Varenicline is the most effective of the pharmacological options studied and has the highest cost-benefit ratio. However, the methods studied do not have uniform impact in all smokers. Treatment should be adapted to local and cultural conditions, and be adjusted to the needs and preferences of the individual smoker.

**Key Words:** smoking cessation, tobacco, therapeutics, epidemiology, cost-effectiveness.

\* Interna de Medicina Geral e Familiar

\*\* Assistente Convidada de Medicina Comunitária. Departamento de Clínica Geral da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

\*\*\* Professor Associado com Agregação. Departamento de Clínica Geral da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

## Introdução

O uso do tabaco com finalidade recreativa é muito antigo, reforçado por modismos e tradições populares através dos tempos e estimulado pelo apelo de atraentes propagandas e forte pressão económica e política do sector industrial específico.<sup>1</sup>

Actualmente, a Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que um terço da população mundial adulta, isto é, um bilião e 200 milhões de pessoas (entre as quais 200 milhões são mulheres), sejam fumadores. Aproximadamente 47% de toda a população masculina e 12% de toda a população feminina no Mundo fumam.<sup>2</sup>

O Relatório Europeu do Controlo do Tabaco, lançado em 2007 pela OMS,<sup>3</sup> considera a prevalência dos fumadores (diários com idade superior ou igual a 15 anos) nesta região, em 28,6%: 40% no sexo masculino e 18,2% no sexo feminino.

Em Portugal, segundo os dados do 4º Inquérito Nacional de Saúde (INS) realizado em 2005/2006, estimava-se que a prevalência de fumadores (diários, com idade superior a 10 anos), no Continente, era de 19,6% (31% da população masculina e 10,3% da feminina).<sup>4,5</sup>

O consumo de tabaco é uma das principais causas evitáveis de doença, incapacidade e morte a nível mundial. O tabaco é o principal factor de risco para morte prematura na Europa, sendo responsável por cerca de 1,6 milhões de óbitos por ano.

No momento actual, as consequências do tabaco estão bem estabelecidas para um grande número de doenças, com particular destaque para o cancro em diferentes localizações, para as doenças do aparelho respiratório, para as doenças cardiovasculares e para os efeitos na saúde reprodutiva.<sup>6-9</sup> Hoje, é consensual reconhecer que o tabagismo é um factor de risco não só para o próprio fumador, mas também para os não fumadores expostos em espaços poluídos pelo fumo do tabaco.<sup>9-12</sup>

De acordo com estimativas da OMS, morrem anualmente cerca de cinco milhões de pessoas em todo o Mundo em consequência do consumo de tabaco. Se não forem instituídas medidas efectivas de prevenção e controlo, dentro de 20 a 30 anos assistir-se-á à morte anual de cerca de dez milhões de pessoas a nível mundial.<sup>13</sup>

Com base nos dados das estatísticas demográficas e de saúde disponíveis para Portugal em 2005, concluiu-se que 11,7% das mortes em Portugal se podem atribuir ao consumo do tabaco. Medindo a carga de doença através dos

DALY gerados pela mortalidade, as proporções da carga de doença atribuídas ao tabaco é de 11,2%.<sup>14</sup> Tendo em conta esta realidade, o consumo de tabaco é hoje um dos maiores problemas de saúde pública nos países desenvolvidos, sendo consensual que os consumidores de tabaco devem ser activamente encorajados e ajudados, devendo ser-lhes oferecidas as várias modalidades de tratamento que os dados disponíveis demonstram ser eficazes.

Neste contexto, foi efectuada uma revisão, com os objectivos de comparar a eficácia e o custo-eficácia dos vários tipos de tratamentos farmacológicos disponíveis para a cessação tabágica.

## Métodos

Em Setembro de 2010, foi realizada, na *Pubmed*, uma pesquisa sistemática de artigos publicados nos últimos 10 anos, em humanos com mais de 18 anos e nas línguas Portuguesa, Inglesa e Espanhola, usando as seguintes palavras-chave (termos *MESH*): *smoking cessation, tobacco, therapy, epidemiology, cost-effectiveness*.

As publicações foram revistas através dos títulos e *abstracts* incluindo-se todas as publicações cujos objetivos consistiam em comparar a eficácia e o custo-eficácia dos vários tipos de tratamentos farmacológicos para a cessação tabágica e excluindo-se todas as publicações que consistiam em editoriais, *letters* e notícias, artigos repetidos e aqueles em que se verificou discordância com o objectivo da revisão.

Foram também consultados os sites *World Health Organization* (WHO – “[www.who.int/en/](http://www.who.int/en/)”) e *Direcção Geral da Saúde* (DGS – “[www.dgs.pt/](http://www.dgs.pt/)”). No Índice destes sites a pesquisa foi feita com os seguintes termos: cessação tabágica e tabaco.

Para avaliação da qualidade dos estudos e atribuição das forças de recomendação, foi utilizada a escala da *Strength-of-Recommendation Taxonomy* (SORT) do *American Family Physician*: Nível A (múltiplos ensaios clínicos aleatorizados consistentes e directamente relevantes), Nível B (alguma evidência de ensaios clínicos aleatorizados mas cientificamente não óptimos) e Nível C (consensos/opiniões de peritos).

## Resultados

Foram encontrados 135 artigos dos quais foram seleccionados 32, onde se incluem: doze revisões, onze revisões sistemáticas, três estudos clínicos controlados

aleatorizados, dois resumos executivos, uma metanálise e oito relatórios.

## 1. Medidas Farmacológicas

O emprego de fármacos visa promover: a cessação tabágica, a manutenção continuada da abstenção, o impedimento de recidivas, a redução dos sintomas de abstinência decorrentes da supressão do tabaco e a diminuição do prazer associado ao acto de fumar.

As terapias medicamentosas de combate ao tabagismo abrangem Terapia de Substituição da Nicotina (NRT), Bupropiona (antidepressivo) e Vareniclina (agonista parcial de receptor nicotínico). A Clonidina (bloqueador adrenérgico central) e a Nortriptilina (antidepressivo) constituem medicamentos de segunda linha. A Clonidina não é mencionada nesta revisão.

Vacinas nicotínicas estão em desenvolvimento e aguardam aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA). Outros fármacos que se pretendem desenvolver para a redução e a cessação tabágica incluem rimonabanto (antagonista de receptor de canabinóide CB1), mecamilamina (bloqueador competitivo do receptor nicotínico ganglionar), inibidores da monoamino oxidase (antidepressivos), antagonistas de receptor D3 dopaminérgico e inibidores do metabolismo da nicotina, cujo estudo ainda se encontra em curso.<sup>15</sup>

### 1.a. Vareniclina

A vareniclina actua como agonista/antagonista parcial com afinidade e selectividade para receptores de acetilcolina nicotínicos  $\alpha 4 \beta 2$ . A actividade ao nível deste receptor pode ajudar os doentes a deixarem de fumar reduzindo os sintomas de abstinência e a satisfação de fumar.<sup>16-18</sup>

Na actualização das *guidelines* da prática clínica do Serviço de Saúde Pública dos EUA, a vareniclina é recomendada como sendo bem tolerada e efectiva como tratamento de primeira linha para a cessação tabágica.<sup>19</sup> (Nível de Evidência A)

Dados sugerem que na presença de nicotina, a vareniclina bloqueia o aumento de dopamina induzida pela nicotina, reduzindo teoricamente os efeitos de satisfação no ato de fumar e as recompensas psicológicas que estão frequentemente associadas ao uso da nicotina.<sup>20</sup>

*Gonzales et al*, 2006<sup>21</sup> revela que os níveis de monóxido de carbono que confirmam taxas de abstinência continuadas eram significativamente ( $p < 0,05$ ) inferiores

com a vareniclina do que com o placebo, bupropiona ou NRT. Outro estudo, demonstrou ainda que o prolongamento da terapia de vareniclina por mais de 12 semanas ajuda a manter a abstinência nos indivíduos que deixaram de fumar.<sup>22</sup>

A vareniclina é geralmente bem tolerada; as náuseas, o efeito adverso mais comum, diminuem ao longo do tempo.<sup>22</sup>

Um ensaio clínico aleatorizado e controlado com placebo avaliou a eficácia, a segurança e a tolerabilidade de esquemas de diferentes doses progressivas (titulação) ou fixas de vareniclina na promoção da cessação tabágica. O tratamento foi feito por 12 semanas e o seguimento durou 40 semanas. A vareniclina foi significativamente superior ao placebo em todas as medidas e com as diferentes doses. As náuseas foram o efeito adverso mais observado, ocorrendo menos no esquema de doses tituladas do que no de doses fixas.<sup>1</sup>

Numa revisão sistemática realizada por *Ping Wu et al*, 2006,<sup>23</sup> a vareniclina foi superior ao placebo em um ano (quatro estudos; OR = 2,96; IC95%; 2,12-4,12;  $P \leq 0,0001$ ) e em três meses (OR = 3,75; IC95%; 2,65-5,30).

A revisão sistemática por *Cahill K et al*, 2007,<sup>15</sup> de seis estudos, que comparou a vareniclina ao placebo ( $n = 4924$  participantes, 2451 usando vareniclina), evidenciou a superioridade do fármaco na abstenção tabágica por 12 meses (OR = 3,22; IC95%; 2,43-4,27).

Os custos associados à vareniclina são compensados pelos ganhos directos na redução da incidência de doenças relacionadas com o tabagismo. De facto, apesar das suas limitações, análises farmacocinéticas disponíveis por vários países apoiam o uso de vareniclina durante 12 a 24 semanas como um tratamento com relação custo/benefício melhor quando comparado com outras terapias anti-tabágicas em fumadores que desejam parar de fumar.<sup>18</sup> (Nível de Evidência A)

### 1.b. Bupropiona

A bupropiona, um antidepressivo da classe das cetoaminas, mostrou ser eficaz e bem tolerada no uso da cessação tabágica e foi a primeira alternativa à NRT. (Nível de Evidência A)

Pensa-se que o seu efeito na cessação tabágica será através da inibição do *uptake* pré-sináptico de dopamina e noradrenalina em áreas específicas do cérebro, com a mínima interferência na serotonina, embora outros mecanismos possam estar envolvidos.<sup>24</sup>

Os efeitos adversos mais comuns são insónia, cefaleias, náuseas e xerostomia; no entanto, estima-se que o risco de convulsões em doentes que tomam bupropiona seja de 0,1%.<sup>25</sup>

Numa revisão sistemática realizada por *Ping Wu et al*, 2006,<sup>23</sup> estudos com a bupropiona mostraram que ela superou os controlos em três meses (OR = 2,13; IC95%: 1,72-2,64) e em um ano (12 ensaios; OR = 1,56; IC95%: 1,10-2,21; P = 0,01). Em dois estudos que compararam bupropiona versus nicotina em um ano, a razão foi de 1,14 (IC95%: 0,20-6,42).

### 1.c. Vareniclina versus Bupropiona

No estudo *Hughes JR et al*, 2004,<sup>26</sup> sobre antidepressivos como medicamentos anti-tabágicos, os resultados de três estudos que compararam a bupropiona e a vareniclina mostraram menor probabilidade de o doente parar de fumar com a bupropiona (OR = 0,60; IC95%: 0,46-0,78). (Nível de Evidência A)

A bupropiona associa-se a risco aumentado de convulsões (1 em 1000). Não se comprovou a associação com aumento de risco de suicídio.<sup>26</sup>

### 1.d. Terapia de substituição da Nicotina (NRT)

A NRT supostamente actua reduzindo os sintomas de abstinência da nicotina, aumentando a probabilidade de cessação tabágica.<sup>23</sup> (Nível de Evidência A)

Numa revisão sistemática realizada por *Ping Wu et al*, 2006,<sup>23</sup> de 70 estudos de NRT versus controlo, com duração de um ano, verificou-se benefício na cessação tabágica (OR = 1,71; IC95%: 1,55-1,88; P ≤ 0,0001). Esse resultado foi consistente em 49 ensaios controlados com placebo (OR = 1,78; IC95%: 1,60-1,99), tanto com goma de nicotina (OR = 1,60; IC95%: 1,37-1,86) como com adesivo cutâneo (OR = 1,63; IC95%: 1,41-1,89).

*Stead LF et al*, 2004,<sup>27</sup> realizaram uma revisão sistemática de 103 estudos em que compararam a nicotina, em várias doses e formas farmacêuticas, ao placebo ou não-tratamento, por pelo menos seis meses. Este estudo encontrou benefício no controlo da abstinência (OR = 1,77; IC95%: 1,66-1,88). Observou-se por ordem decrescente de benefício as seguintes formas farmacêuticas: aerosol nasal (Nível de Evidência A), nicotina inalada (Nível de Evidência A), comprimido ou pastilha sublingual (Nível de Evidência A), adesivos cutâneos (Nível de Evidência A) e goma de mascar (Nível de Evidência B).

A NRT está associada a um risco aumentado de queixas gastrointestinais e insónia. Também existe um risco aumentado de irritação cutânea com o adesivo nicotínico e queixas orofaríngeas com NRT administrada oralmente. Apesar de a NRT estar associada a um risco aumentado de palpitações, não se observou aumento da incidência de enfarte do miocárdio ou de morte. Com a excepção da insónia, a NRT não parece estar associada a efeitos psiquiátricos adversos graves.<sup>28</sup>

A taxa de abandono do tabaco pela NRT varia entre 20-24%<sup>27</sup> comparada com 30% da bupropiona<sup>26</sup> e a 44% da vareniclina.<sup>21</sup> Apesar de a bupropiona e a vareniclina terem maior eficácia, requerem uma visita ao consultório médico para prescrição dos fármacos. Portanto, a eficácia na população de um fármaco na cessação tabágica reflete a combinação da eficácia e da acessibilidade ao produto.

Num estudo de 2010, estudou-se a eficácia da nicotina líquida na cessação tabágica durante 12 semanas de terapia. Se este fármaco se revelar eficaz em estudos de maiores dimensões, pode tornar-se num tratamento de rápida e fácil acessibilidade e bem tolerado.<sup>29</sup>

Relativamente ao adesivo cutâneo de nicotina, há um estudo que analisou a sua relação custo-eficácia na cessação tabágica. Determinaram que o custo estimado por DALY foi de 1.796 a 2.949 dólares para o sexo masculino e de 3.088 a 4.391 dólares para o sexo feminino. Este estudo concluiu que além deste método ser eficaz na cessação tabágica, é também um método com uma óptima relação custo-eficácia. O seu valor destaca-se quando comparado com os fármacos mais comuns de uso diário como anti-hipertensivos e dislipidémicos.<sup>30</sup>

#### 1.e. Antidepressivos

Supõe-se que os antidepressivos possam auxiliar na cessação tabágica porque a abstinência da nicotina produz sintomas depressivos ou pode precipitar um episódio de depressão *major*. Outra hipótese é de que a nicotina tenha um efeito antidepressor mantido enquanto fumador, e que os antidepressivos possam substituí-lo. Alguns antidepressivos podem actuar em vias neuronais associadas à dependência da nicotina, por exemplo, bloqueando receptores de nicotina, independentemente dos efeitos antidepressivos.

Na revisão de *Hughes JR et al*, 2004,<sup>26</sup> analisaram-se os efeitos da bupropiona (40 estudos), doxepina, fluoxetina, imipramina, moclobemida, nortriptilina (oito estudos), paroxetina, sertralina e venlafaxina em comparação ao placebo ou a outras terapias, pelo menos durante seis meses, na cessação tabágica, na prevenção de recaídas

e na redução de consumo de cigarros. Quando usadas isoladamente, a bupropiona (31 estudos) e a nortriptilina (quatro ensaios) duplicaram a probabilidade de cessação tabágica, mostrando eficácia similar à da nicotina (Nível de Evidência A). A sua combinação com nicotina não evidenciou benefício terapêutico adicional. Três estudos com terapia de longo prazo com bupropiona não preveniram a recidiva após a cessação inicial de fumar.

Em quatro estudos com fluoxetina, um com sertralina, um com paroxetina, um com inibidor da monoaminoxidase e um com venlafaxina não evidenciaram benefícios significativos nem efeitos a longo prazo. Efeitos adversos com bupropiona e nortriptilina foram raros e não condicionaram interrupção do tratamento.

## Conclusões

Apesar de as mortes causadas pelo tabaco raramente terem um lugar de destaque nas notícias, o tabaco mata uma pessoa em cada seis segundos.<sup>9</sup> O tabaco causa a morte prematura em cerca de 15 anos de um terço a metade dos seus consumidores. Actualmente, o tabaco causa uma morte em cada dez adultos no Mundo – mais de cinco milhões de pessoas por ano. Por volta de 2030, a não ser que medidas urgentes sejam tomadas, as mortes anuais causadas pelo tabaco aumentarão para oito milhões.

A maioria dos fumadores desejarão deixar de fumar mas não conseguirão fazê-lo por causa da sua dependência a uma substância altamente viciante – a nicotina.<sup>9</sup>

Nas últimas duas décadas, a investigação clínica clarificou muitos dos aspectos relacionados com a dependência do tabaco, pelo que hoje dispomos de terapêuticas farmacológicas com eficácia comprovada.

Num modelo da BENESCO de 2009 aplicado a uma população Belga de fumadores que queriam deixar de fumar, a vareniclina mostrou ser uma alternativa com melhor relação custo/eficácia e um tratamento menos dispendioso em comparação com a bupropiona. Este modelo considera que a vareniclina deve ser a primeira escolha para a cessação tabágica.<sup>31</sup> (Nível de Evidência A)

A NRT parece estar associada a efeitos adversos que podem causar desconforto ao doente mas que não lhe ameaçam a vida. Dados os benefícios a longo prazo desta terapia na cessação tabágica, deve-se chegar a um equilíbrio entre os efeitos adversos da NRT e os seus benefícios na cessação tabágica. Os médicos devem monitorizar os efeitos adversos mais susceptíveis a ocorrer num doente, como a insónia em doentes com depressão, e considerar um tratamento adicional ou alternativo.<sup>32</sup>

A nortriptilina pode ser usada como fármaco de segunda linha, sob supervisão do médico.<sup>19</sup>

Conclui-se, assim, que a vareniclina é o fármaco mais eficaz e com melhor relação custo-eficácia. No entanto, os vários tratamentos farmacológicos disponíveis não têm um impacto uniforme em todos os fumadores. Desta forma, o tratamento deve ser adaptado às condições locais e culturais, e ajustado às preferências e necessidades individuais.

## Referências Bibliográficas

1. Wannmacher L. Tratamento Medicamentoso Antitabagismo. 2007; Disponível em: [http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/v4n4\\_antitabagismo.pdf](http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/v4n4_antitabagismo.pdf) (acedido a 24 de Setembro de 2010).
2. Nunes E. Consumo de tabaco. Efeitos na saúde. 2006; Disponível em: <http://www.apmcg.pt/files/54/documentos/20070529105116859489.pdf> (acedido a 24 de Setembro de 2010).
3. World Health Organization. Regional Office for Europe. The European tobacco control report : 2007. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe; 2007.
4. Inquérito Nacional de Saúde 2005/2006. 2009; Disponível em: [http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Publicacoes/Outros/Documents/Epidemiologia/INS\\_05\\_06.pdf](http://www.insa.pt/sites/INSA/Portugues/Publicacoes/Outros/Documents/Epidemiologia/INS_05_06.pdf) (acedido a 24 de Setembro de 2010).
5. Direcção Geral de Saúde. Cessação Tabágica. 2008; Disponível em: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_determinants/life\\_style/Tobacco/Documents/gp\\_smoke\\_pt.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/life_style/Tobacco/Documents/gp_smoke_pt.pdf) (acedido a 24 de Setembro de 2010).
6. Sarnet JM. Women and the Tobacco Epidemic – Challenges for the 21st Century. 2001; Disponível em: [http://www.who.int/tobacco/media/en/Women\\_Monograph.pdf](http://www.who.int/tobacco/media/en/Women_Monograph.pdf) (acedido a 24 de Setembro de 2010).
7. The 2004 United States Surgeon General's Report: The Health Consequences of Smoking. N S W Public Health Bull. 2004 May-Jun;15(5-6):107.
8. Gratiou C. Respiratory, cardiovascular and other physiological consequences of smoking cessation. Curr Med Res Opin. 2009 Feb;25(2):535-45.
9. Organização Mundial de Saúde. WHO report on the Global Tobacco Epidemic – Implementing smoke-free environments. 2009; Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563918\\_eng\\_full.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563918_eng_full.pdf) (acedido a 24 de Setembro de 2010).
10. United States. Public Health Service. Office of the Surgeon General. The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the Surgeon General. Rockville, MD: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General; 2006.11. Europeias CdC. LIVRO VERDE – Por uma Euro-

- pa sem fumo: opções estratégicas a nível comunitário. 2007; Disponível em: [http://ec.europa.eu/health/ph\\_determinants/life\\_style/Tobacco/Documents/gp\\_smoke\\_pt.pdf](http://ec.europa.eu/health/ph_determinants/life_style/Tobacco/Documents/gp_smoke_pt.pdf) (acedido a 24 de Setembro de 2010).
12. Calheiros JM. Fumo ambiental e saúde. 2006; Disponível em: [http://www.apmcg.pt/PageGen.aspx?WMCM\\_Paginald=33568&artId=234](http://www.apmcg.pt/PageGen.aspx?WMCM_Paginald=33568&artId=234) (acedido a 24 de Setembro de 2010).
  13. Centro de Estudos Baseado na Evidencia, Faculdade de Medicina de Lisboa. Norma de Orientação Clínica para a Cessação Tabágica. 2008; Disponível em <http://www.acs.min-saude.pt/2008/02/27/normas-de-orientacao-clinica-para-cessacao-tabagica/> (acedido a 24 de Setembro de 2010).
  14. Miguel Gouveia MB, et al. Estudo Comparativo dos Custos e Carga da Doença do Tabagismo e Alcoolismo em Portugal. 2008; Disponível em: <https://docs.google.com/a/hospitaldofuturo.com/viewer?a=v&pid=sites&srcid=aG9zcGI0YWxkb2Z1dHVyby5jb218dGVzdGV8Z3g6NDliYzQ1YzE1Nz11NzJkNw> (acedido a 24 de Setembro de 2010).
  15. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(1):CD006103.
  16. Garrison GD, Dugan SE. Varenicline: a first-line treatment option for smoking cessation. *Clin Ther.* 2009 Mar;31(3):463-91.
  17. Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, Wirtz MC, Arnold EP, Huang J, et al. Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem.* 2005 May 19;48(10):3474-7.
  18. Keating GM, Lyseng-Williamson KA. Pharmacoeconomic spotlight on varenicline as an aid to smoking cessation. *CNS Drugs.* 2010 Sep 1;24(9):797-800.
  19. Fiore M, United States. Tobacco Use and Dependence Guideline Panel. Treating tobacco use and dependence : 2008 update. 2008 update ed. Rockville, Md.: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service; 2008.
  20. Bala M, Strzeszynski L, Cahill K. Mass media interventions for smoking cessation in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(1):CD004704.
  21. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, et al. Varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006 Jul 5;296(1):47-55.
  22. Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2006 Jul 5;296(1):64-71.
  23. Wu P, Wilson K, Dimoulas P, Mills EJ. Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2006;6:300.
  24. Tonnesen P, Tonstad S, Hjalmarson A, Leborgy F, Van Spiegel PI, Hider A, et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled, 1-year study of bupropion SR for smoking cessation. *J Intern Med.* 2003 Aug;254(2):184-92.
  25. Beyens MN, Guy C, Mounier G, Laporte S, Ollagnier M. Serious adverse reactions of bupropion for smoking cessation: analysis of the French Pharmacovigilance Database from 2001 to 2004. *Drug Saf.* 2008;31(11):1017-26.
  26. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000(4):CD000031.
  27. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(1):CD000146.
  28. Mills EJ, Wu P, Lockhart I, Wilson K, Ebbert JO. Adverse events associated with nicotine replacement therapy (NRT) for smoking cessation. A systematic review and meta-analysis of one hundred and twenty studies involving 177,390 individuals. *Tob Induc Dis.* 2010;8:8.
  29. Geimer N, Olson CE, Baumgarten D, Kepner JL, Mahoney MC. Use of a liquid nicotine delivery product to promote smoking cessation. *BMC Public Health.* 2010;10:155.
  30. Wasley MA, McNagny SE, Phillips VL, Ahluwalia JS. The cost-effectiveness of the nicotine transdermal patch for smoking cessation. *Prev Med.* 1997 Mar-Apr;26(2):264-70.
  31. Annemans L, Nackaerts K, Bartsch P, Prignot J, Marbaix S. Cost effectiveness of varenicline in Belgium, compared with bupropion, nicotine replacement therapy, brief counselling and unaided smoking cessation: a BENESCO Markov cost-effectiveness analysis. *Clin Drug Investig.* 2009;29(10):655-65.
  32. Cardoso C. Acompanhamento estatístico e epidemiológico do consumo de tabaco em Portugal. 2008; Disponível em: <http://www.dgs.pt/upload/membro.id/ficheiros/i010510.pdf> (acedido a 24 de Setembro de 2010).

### Conflito de Interesses

Os autores declaram não possuir qualquer conflito de interesses.

### Endereço para Correspondência:

Ana Raquel Martins Marques  
 Rua Poeta Vasco de Lima Couto entrada 63 A14  
 4250-494 Porto  
 Telemóvel: +351 915 131 170  
 E-mail: dr.ana.marques@gmail.com