



## Evidência Farmacoterapêutica<sup>cd</sup>

### Tartarato de vareniclina como auxiliar na cessação do tabagismo

Champix® (Laboratórios Pfizer Ltda); embalagens contendo comprimidos revestidos com 1,0 mg ou 0,5 mg e 1,0 mg.<sup>1</sup>

★★★ **Utilidade Eventual:** fármaco oferece modesta vantagem em relação aos existentes. Pode ser útil em alguma situação clínica eventual.<sup>e</sup>

A exposição ativa ou passiva à fumaça, produzida pela combustão do tabaco, resulta em grandes danos à saúde humana e ao meio ambiente.<sup>2</sup> Diversos e amplos estudos demonstraram a relação entre tabagismo e mortalidade por diversas neoplasias, doenças respiratórias, cardiovasculares, acidente vascular encefálico, entre outras.<sup>2</sup>

No Brasil, estima-se que cerca de 200.000 mortes/ano são decorrentes do tabagismo.<sup>3</sup> Dados epidemiológicos estimam que um adulto jovem que fume por cerca de 10 anos diminui em 5 anos, em média, a sua expectativa de vida, sendo mais de 8 anos de vida perdidos quando o tempo de exposição é superior a 20 anos.<sup>2</sup>

Durante a combustão do cigarro, mais de 4.000 substâncias são liberadas, entre elas a nicotina, principal componente responsável pelo vício.<sup>2</sup>

No mundo, o câncer de pulmão é o que acomete o maior número de pessoas,<sup>4</sup> e cerca de 80% a 90% dos casos estão associados ao tabagismo.<sup>5</sup>

O hábito de fumar aumenta o risco de câncer pulmonar em 20 a 30 vezes em tabagistas de longa data; em fumantes passivos, o risco é aumentado em 30% a 50%.<sup>4</sup>

Não existe quantidade de cigarro considerada segura para o consumo. A taxa de incidência do câncer de pulmão está associada ao consumo de cigarros em um determinado país.<sup>4</sup>

O tabagismo também é um fator de risco para neoplasias de laringe, boca, esôfago, bexiga, pâncreas, rim, cérvix uterina, mortalidade neonatal, nascimento prematuro, diminuição de peso do concepto, doença periodontal, alteração da cor dos dentes, perda de tato e olfato.<sup>2</sup>

Inúmeras substâncias liberadas pelo cigarro proporcionam potenciais interações farmacológicas. Os hidrocarbonetos policíclicos presentes no alcatrão, em especial o benzopireno, induzem biotransformação hepática com conseqüente diminuição da ação terapêutica de teofilina, propranolol, antidepressivos tricíclicos e heparina. Quando associado a anticoncepcionais orais, o cigarro aumenta

consideravelmente o risco de doenças aterotrombóticas, especialmente em mulheres com mais de 35 anos de idade.<sup>2</sup>

A suspensão do fumo, em usuários de grandes quantidades, pode induzir síndrome de abstinência, caracterizada por irritabilidade, ansiedade, insônia, inquietude, dificuldade de concentração, cefaléia, aumento do apetite, queixas gastrointestinais e grande desejo de fumar.<sup>2</sup>

Há diversas intervenções não-farmacológicas e farmacológicas disponíveis para promover o abandono do tabagismo. Entre as medidas não-farmacológicas, incluem-se aconselhamento por profissionais de saúde e medidas de restrição social ao consumo de cigarros.<sup>2</sup> Entre as medidas farmacológicas, estão: nicotina, bupropiona, nortriptilina<sup>2</sup> e clonidina.<sup>6</sup>

Nicotina, disponível sob várias formulações, é considerada o fármaco com melhor relação risco-benefício<sup>7</sup> e promove redução dos sintomas fisiológicos e psicomotores da síndrome de abstinência.<sup>8</sup> Contudo, há pouca evidência sobre o seu papel em indivíduos que fumam menos de 10 a 15 cigarros por dia.<sup>8</sup>

Todas as formas comerciais de nicotina são efetivas como suporte na promoção ao abandono do tabagismo.<sup>2,8</sup> Entretanto, somente cerca de 16% dos pacientes tratados com nicotina permanecem abstinentes após um ano, comparado com cerca de 10% daqueles tratados com placebo.<sup>7</sup>

Muitos fatores limitam o uso da goma de mascar de nicotina em alguns fumantes, incluindo efeitos adversos gástricos e orais, comprometimento da absorção quando associada a café ou bebidas ácidas, utilização inadequada, além do risco de transferência da dependência do cigarro para a goma de mascar.<sup>8</sup> O objetivo primário do tratamento com nicotina é o abandono definitivo do tabagismo e não o uso crônico do medicamento.<sup>7</sup>

Os antidepressivos bupropiona e nortriptilina apresentam benefício no abandono do tabagismo, com eficácia superior a placebo.<sup>2,9</sup> Embora a clonidina também apresente algum benefício, seus efeitos adversos limitam o uso.<sup>6</sup>

Para promover abandono do tabagismo, o uso de um agonista parcial do receptor de acetilcolina é lógico se o mesmo apresentar benefício similar a um agonista total (nicotina), mas com menos efeitos adversos. Vareniclina é o primeiro agonista parcial do receptor de acetilcolina com esta indicação.<sup>7</sup>

Duas revisões sistemáticas<sup>10,11</sup> com meta-análise avaliaram a eficácia de diferentes terapias farmacológicas para cessação do tabagismo, incluindo a vareniclina. Em ambas

<sup>c</sup> A Seção Evidência Farmacoterapêutica é resultado do Projeto Avaliação de Medicamentos Novos no Brasil, do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos (Cebrim). Coordenação: Dr. Rogério Hoefler. Consultores: Dra. Alessandra Carvalho Goulart, Dr. Aroldo Leal da Fonseca, Dr. Carlos Cezar Flores Vidotti, Dra. Emilia Vitória da Silva, Dra. Isabela Judith Martins Benseñor, Dra. Liana Holanda Leite, Dr. Marcus Tolentino Silva, Dr. Paulo Sérgio Dourado Arrais, Dr. Tarcísio José Palhano.

<sup>d</sup> Metodologia e limitações: Para a elaboração deste texto são consultados artigos científicos e documentos técnicos que representam a melhor evidência disponível, na ocasião, em fontes como: *The Cochrane Library*, *Bandolier*, *Therapeutics Initiative*, *Ficha de Novedad Terapêutica* (Cadime), *Prescrire International*, *Australian Prescriber*, *Rational Assessment of Drugs and Research*, *Medline*, *IDIS*, *Lilacs*, *SciELO*, *Drugdex*, Anvisa, órgãos regulatórios internacionais. A qualidade dos ensaios clínicos é avaliada pelo método proposto por Jadad (*Jadad AR, et al. Controlled Clin Trials 1996;17:1-12*), sendo considerados apenas os ensaios clínicos randomizados, escritos em inglês, espanhol ou português, que alcançam pelo menos três pontos no algoritmo proposto por Jadad.

<sup>e</sup> **Classificação do medicamento**

★★★★ **Novidade Terapêutica Especial:** fármaco eficaz para uma situação clínica que não possuía tratamento medicamentoso adequado.

★★★★ **Melhora Terapêutica de Interesse:** fármaco apresenta melhor eficácia e (ou) segurança em relação aos existentes.

★★★ **Utilidade Eventual:** fármaco oferece modesta vantagem em relação aos existentes. Pode ser útil em alguma situação clínica eventual.

★★ **Não Apresenta Novidade:** fármaco não oferece vantagem em relação aos existentes.

★ **Experiência Clínica Insuficiente:** os ensaios clínicos e a literatura disponível sobre o fármaco são insuficientes e não permitem estabelecer conclusões significativas.

<sup>f</sup> RR = Risco Relativo.

<sup>g</sup> NNT = Número de pacientes necessário tratar para se obter um desfecho clínico (neste caso, abstinência ao cigarro um ano após tratamento).



revisões foram incluídos três ensaios clínicos comparando vareniclina a bupropiona e a placebo.<sup>12-14</sup> Para o desfecho primário avaliado, taxa de abstinência um ano após tratamento, a vareniclina apresentou-se marginalmente superior à bupropiona [RR<sup>f</sup> = 0,92 (IC 95%: 0,88-0,96); NNT<sup>g</sup> = 14 (IC 95%: 9-28)]. Os efeitos adversos mais frequentes para o tratamento com vareniclina foram náusea, flatulência e constipação.<sup>10,11</sup> Também são relatados insônia, distúrbios do sono e cefaléia.<sup>11</sup>

É importante salientar que os ensaios clínicos disponíveis comparam vareniclina a placebo e a bupropiona. A bupropiona apresenta relação risco-benefício desfavorável na cessação do tabagismo, por isso, o controle mais adequado seria a nicotina, considerada primeira escolha para este fim.<sup>7</sup>

Nos estudos analisados, observou-se diminuição de eficácia da vareniclina em relação à bupropiona nas últimas semanas de acompanhamento, o que poderia ser melhor analisado em novos estudos.

A retirada abrupta de vareniclina aumenta a irritabilidade e distúrbios do sono, sugerindo que o novo fármaco possa produzir dependência física em alguns pacientes.<sup>7</sup> O uso simultâneo de vareniclina e nicotina agrava os efeitos adversos da nicotina.<sup>7</sup> A segurança da vareniclina a longo prazo é desconhecida.<sup>15</sup>

O custo estimado de tratamento diário com a vareniclina é cerca de duas vezes maior que com a nicotina na forma de adesivo transdérmico, mas custa cerca de 30% menos que o tratamento diário com nicotina em goma de mascar.<sup>16</sup>

Última revisão: 30.10.2007

## Referências Bibliográficas

1. HIS-pROD Medicamentos Online - Histórico de Registro de Produtos de Medicamentos. São Paulo: Optionline; 2007. Disponível em <http://www1.i-helps.com/iHelps.aspx> Acesso mediante assinatura. Acessado em: 29.03.2007.
2. Fuchs FD, Wannmacher L, Ferreira MBC. Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2004.
3. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Tabagismo no Brasil. In: Tabagismo: dados e números. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/tabagismo/frameset.asp?item=dadosnum&link=Brasil.htm>. Acessado em: 29.10.2007.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2006: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2005. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>. Acessado em: 30.03.2007.
5. Neville A. Respiratory disorders (chronic): Lung cancer. In: Clinical Evidence 2006;15:1-3. BMJ Publishing Group Ltd 2006. Search date September 2005. Disponível em: <http://www.clinicalevidence.com>. Acesso mediante assinatura. Acessado em: 29.03.2007.
6. Gourlay SG, Stead LF, Benowitz NL. Clonidine for smoking cessation (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>. Acessado em: 29.03.2007.
7. Anonymous. Varenicline: Smoking cessation: no better than nicotine. Prescrire International December 2006; 15(86): 210-2.
8. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>. Acessado em: 29.03.2007.
9. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software. Disponível em: <http://cochrane.bvsalud.org/portal/php/index.php>. Acessado em: 29.03.2007.
10. Ping Wu, Kumanan Wilson, Popey Dimoulas e Edward J. Mills. Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis. BMC Public Health December 2006; 6:300.
11. Cahill K, Stead LF, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation (Cochrane Review). The Cochrane Library November (Issue 2) 2007. Oxford: Update Software.
12. Gonzáles D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB et al. Varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Sustained-release Bupropion and Placebo for Smoking Cessation: A Randomized Controlled Trial. JAMA July 2006; 296(1): 47-55.
13. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE et al. Efficacy of Varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Placebo or Sustained-release Bupropion for Smoking Cessation: A Randomized Controlled Trial. JAMA July 2006; 296(1): 56-63.
14. Nides M, Oncken C, Gonzáles D, Rennard S, Watsky EJ, Anziano R et al. Smoking Cessation with Varenicline, a Selective  $\alpha 4\beta$  Nicotinic Receptor Partial Agonist. Arch Intern Med. 2006; 166: 1561-8.
15. Anonymous. Varenicline (Chantix) for Tobacco Dependence. The Medical Letter August 2006; 48 (1241-1242): 66-8.
16. Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Secretaria Executiva – CMED, Lista de preços de fábrica e máximos ao consumidor. Data de Atualização: 10/09/2007. [http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmmed/legis/comunicados/06\\_04\\_anexo1.pdf](http://www.anvisa.gov.br/monitora/cmmed/legis/comunicados/06_04_anexo1.pdf). Acessado em 01.10.2007

## Farmacovigilância

### 1 Rimonabanto

(Acomplia® - Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda.)

**Contra-indicado em pacientes com depressão maior**

**Europa.** A *The European Medicines Agency* (EMA) anunciou que o rimonabanto (Acomplia®) é contra-indicado em pacientes com depressão maior ou que são tratados com antidepressivos, devido ao risco de efeitos adversos psiquiátricos. O rimonabanto é um antagonista dos receptores canabinóides aprovado em alguns países como adjuvante a dieta e exercício físico no tratamento de adultos obesos ou com sobrepeso. A EMA comunicou, previamente, aos médicos na União Européia sobre o risco de efeitos adversos psiquiátricos com rimonabanto. O *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), da EMA, revisou toda a

informação disponível recebida da Sanofi-Aventis (fabricante do Complia®) sobre efeitos adversos psiquiátricos com o medicamento e concluiu que:

- Os benefícios do uso de rimonabanto superam os riscos, exceto em pacientes com depressão maior ou que estão tomando antidepressivos. O CHMP recomenda a adição de um aviso, à bula do medicamento, sobre a interrupção do uso do medicamento em caso de desenvolvimento de depressão;
- O risco de depressão é aproximadamente duplicado em pacientes, obesos ou com sobrepeso, recebendo rimonabanto em comparação aos que não recebem o fármaco, o que pode levar a pensamentos suicidas ou até mesmo a tentativas de suicídio, na minoria dos casos.