

VARENICLINA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA SOBRE UMA NOVA SAÍDA DO TABAGISMO

VARENICLINE: A LITERATURE REVIEW ON A NEW SMOKING CESSATION

Júlia Máximo Orrico de Siqueira¹
Hélcio Serpa de Figueiredo Junior²

RESUMO: O tabagismo é considerado um dos principais fatores causadores de doenças e de morte prematura no mundo. Visto isso, há uma evidente importância em novas drogas que venham ampliar o arsenal terapêutico em seu tratamento. A vareniclina vem sendo muito estudada como medicação chave para a cessação do tabagismo, e apesar de não tão nova no mercado ainda não é conhecida pela maioria. Levando em consideração os benefícios deste fármaco, o objetivo deste trabalho foi revisar na literatura seu sistema farmacocinético e farmacodinâmico de ação, bem como seu uso clínico e eficácia. Foi realizado um levantamento bibliográfico em bases de dados PubMed e Scielo entre os anos de 2004 a 2020. Os resultados apresentaram a vareniclina como um eficaz medicamento anti tabágico, não só para cessação do fumo, como também na administração da abstinência. Apresenta-se com boa tolerabilidade em relação a efeitos adversos e promove uma eficácia superior quando comparada a outras medicações do mesmo seguimento. Concluindo que este medicamento pode ser utilizado para tratar o tabagismo e sua abstinência, de forma segura e eficaz, podendo ser mais utilizado na área médica, que ainda desconhece ou evita o seu uso.

Palavras-chave: Vareniclina. Tabagismo. Eficácia. Vareniciclina.

ABSTRACT: Smoking is considered one of the main factors causing illness and premature death in the world. Given this, there is an evident importance in new drugs that will expand the therapeutic arsenal in its treatment. Varenicline has been widely studied as a key medication for smoking cessation, and although not so new on the market, it is still not known by the majority. Taking into account the benefits of this drug, the objective of this work was to review in the literature its pharmacokinetic and pharmacodynamic system of action, as well as its clinical use and efficacy. A bibliographic survey was carried out in PubMed and Scielo Direct databases between the years 2004 to 2020. The results presented varenicline as an effective anti-smoking medication, not only for smoking cessation, but also in the administration of abstinence. It presents with good tolerability in relation to adverse effects and promotes superior efficacy when compared to other medications in the same follow-

¹Discente Curso de Medicina Universidade de Vassouras – Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-7754-3148>.

² Docente Universidade de Vassouras – Rio de Janeiro, Brasil. ORCID ID. <https://orcid.org/0000-0002-2735-607X>. Email: helcioserpa@yahoo.com.br.

up. Concluding that this medication can be used to treat smoking and its abstinence, in a safe and effective way, being able to be more used in the.

Keywords: Varenicline. Smoking. Varenicline. Effectiveness.

INTRODUÇÃO

O tabagismo é considerado a causa de uma série de doenças que levam à morte prematura de milhões de pessoas no mundo todo, estando relacionada não apenas a doenças respiratórias, mas a outras tais como: doenças cardiovasculares, reprodutivas e diversos tipos de câncer.¹ Alguns cálculos afirmam que aproximadamente metade dos fumantes deverão morrer por doenças associadas ao tabaco. Diante disso, é possível afirmar que a mortalidade do tabagismo é maior do que a decorrente do HIV, do consumo de álcool e drogas ilícitas, bem como de acidentes de trânsito e assassinato.²

Algo preocupante, quando estimativas apontam que quase um terço da população adulta no mundo sejam de fumantes, sendo que 47% correspondem a população masculina e 12% a população feminina. Além dessa diferença cultural de gênero, há ainda uma questão socioeconômica relacionado com o uso desta substância. Exemplificando isso, é possível perceber que enquanto nos países subdesenvolvidos, como o Brasil, em média 7% das mulheres fumam, nos países desenvolvidos esse número quase triplica: chegando a aproximadamente 24% das mulheres. Visto isso, é estimada que a epidemia na população feminina atinja seu ápice no século 21, com previsão de 532 milhões de mulheres fumantes em 2025.³

No Brasil, são constatadas cerca de 200 mil mortes relacionadas ao fumo, sendo que o Rio Grande do Sul possui a maior proporção de fumantes entre os estados brasileiros (19%).⁴ Observou-se ainda que cidades com menores índices populacionais e menores índices de industrializações apresentaram menores percentuais de fumantes, e que em todas as cidades há maior proporção de fumantes entre a população masculina quando comparados a população feminina do país.^{5,6}

A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera o tabagismo como a principal causa de morte evitável no mundo, e é neste contexto que se considera o fim do tabagismo como uma possibilidade de melhorar a saúde e o bem-estar dos pacientes. Nesse sentido, o abandono do tabagismo diminui diretamente o risco de síndromes

coronarianas agudas e de mortes provenientes do sistema cardiovascular. Após um ano de abstinência do tabaco, a probabilidade de mortalidade por problemas coronarianos reduz pela metade, e com quinze anos da interrupção o risco é semelhante ao de pessoas que nunca fumaram.^{4,6}

Aproximadamente 80% dos fumantes manifestam o desejo de abandonar o vício no fumo, entanto apenas 35% deles conseguem de fato largar o hábito nocivo.⁷ Entre as principais causas para que o desejo de parar de fumar seja tão baixo, destaca-se o efeito viciante da nicotina, principal princípio ativo presente no tabaco, a qual causa severos sintomas de abstinência nos pacientes.⁸ Por isso, há uma vasta necessidade de desenvolver terapêuticas eficazes para o tabagismo.⁹

Em todo o mundo são realizadas diversas terapêuticas com o intuito da cessação do tabagismo, sendo terapêuticas farmacológicas e não farmacológicas. Dentre as farmacológicas encontram-se fármacos que propiciam a cessação do tabagismo, o impedimento e manutenção de abstinências e recidivas consequentes à supressão do fumo, além da redução do prazer do hábito de fumar tabaco.¹⁰

A dependência química do tabaco é considerada uma condição crônica que necessariamente precisa de tratamentos contínuos para que consiga ser de fato superado. Essa dependência é criada por alterações no funcionamento do sistema nervoso central (SNC), bem como por fatores ambientais e genéticos⁹

O mecanismo de dependência da nicotina faz com que o SNC distorça a sensação de recompensa dos neurônios dopaminérgicos. Assim, seus usuários sentem uma descarga de prazer e euforia, que procurará ser repetida continuamente. Mesmo baixas doses de nicotina podem produzir essas estimulações neuronais, deixando o sujeito mais vigilante, aumentando sua capacidade de aprendizado, seu desempenho e sua memória. Aliando-se ainda a uma redução de apetite, alívio do estresse e maior disposição. Já altas doses geram uma sensação de prazer, mas também levam ao desenvolvimento de cansaço, fotofobia, e déficits de memória e concentração.^{11,12}

Outro fator importante para o entendimento da dependência é o desenvolvimento da tolerância - a pessoa é levada a fumar mais frequente e em maior quantidade à medida que se submete ao fumo crônico. Quando ocorre a suspensão aguda do tabagismo sintomas negativos são experimentados conduzindo o paciente a fumar de novo.¹³

As terapias farmacológicas seguem diferentes vertentes de ação no sistema nervoso, ocasionando variações positivas no paciente, como: redução do hábito, prazer e desejo de fumar e sintomas de ansiedade e compulsão associados. A maioria desses tratamentos consistem na utilização de princípios ativos que substituem a nicotina liberada pelo tabaco.^{11,14}

A vareniclina é um psicofármaco produzido através do alcalóide cistina de planta *Cystisus Laburnum* L. para a terapêutica de cessação do tabagismo, ao qual foi atribuído um novo mecanismo de ação. Seu diferencial inclui além de reprimir efeitos da abstinência gerada pela nicotina, cessar o prazer do hábito de fumar, reduzindo assim as recaídas e atuando na manutenção do tratamento.

Essa substância foi desenvolvida em 1997, sendo aprovada para uso pela Agência de Saúde Americana, FDA (Food and Drug Administration), em 2006. A partir de então, a vareniclina começou a ser comercializada mundialmente pelo laboratório Pfizer, sob o nome de Chantix®, na União Europeia e Champix® no Brasil.^{9,15,16}

A terapêutica com vareniclina tem demonstrado alta taxa de eficiência quando comparado a outros métodos mais usuais, tais como: a reposição de nicotina (pelo uso de adesivo, goma de nicotina ou spray) ou ainda outros medicamentos, tais como a bupropiona e a citisina.¹⁷

Portanto, o presente artigo visa realizar uma revisão de literatura sobre o uso clínico, formas de ação e efeitos da vareniclina como terapia para combater o tabagismo.

MÉTODOS

Para a realização desta revisão de literatura, foi realizado um levantamento bibliográfico em estudos encontrados nos repositórios *PubMed/Medline* e *Scielo* (Scientific Eletronic Library online).

Nessas buscas foram utilizados os seguintes termos: tratamento anti tabágico/ anti-smoking treatment, e tratamento com vareniclina/ varenicline treatment. Classificando-os dentro do prazo estabelecido, de 2004 a 2020, e buscando sempre pela presença desses termos em todo o texto (“Free Full Text”), bem como nas línguas português e inglês.

As buscas no Pubmed resultaram em 576 estudos, e no Scielo 45. Dos quais a maior parte foi descartada por serem repetidos ou irrelevantes às questões do presente estudo, sendo que por terem sido encontrados muitos artigos, ficou inviabilizada a leitura integral. Desse modo, a coleta se deu em três fases: inicialmente foram lidos apenas os títulos de todos esses estudos, separando aqueles que indicavam servirem aos objetivos desta pesquisa; já em um segundo momento, foram lidos os resumos dos artigos restantes, excluindo mais alguns; por fim, os artigos que sobraram foram lidos na íntegra e fichados para utilização no artigo final deste trabalho.

A descrição deste processo de coleta de dados pode ser observada na **Tabela 1**,

Tabela 1 – Resultados das pesquisas nas plataformas Medline, Scielo e Pubmed

Base de dados	Termos pesquisados/ Nº de artigos	Nº de artigos excluídos	Nº de artigos incluídos
Pubmed	- tratamento anti tabágico: 0 - anti-smoking treatment: 109 - vareniclina resultados e efeitos: 0 - varenicline results and effects: 467 Total: 576	562	14
Scielo	- tratamento anti tabágico: 0 - anti-smoking treatment: 43 - vareniclina resultados e efeitos: 0 - varenicline results and effects: 2 Total: 45	39	6

Total geral de artigos inseridos: 20

Fonte: Autora (2021)

em anexo. Nela, aparecem os dois repositórios de pesquisa (Pubmed e Scielo), os termos pesquisados, a quantidade de artigos encontrados, a quantidade de excluído a quantidade de inseridos. Esses últimos constam nas referências deste trabalho, bem como na **Tabela 2**, e foram discutidos a seguir.

Também foram utilizadas algumas informações de livros^{3,7}, do Ministério da Saúde brasileiro⁴ da agência de saúde americana² e da Organização Mundial de Saúde (OMS)⁵. Além disso, alguns outros textos, de outras fontes, repositórios, tais como sites de saúde e de governos, foram utilizados de acordo com a necessidade de explicar certos temas e questões para as quais não foram encontradas respostas nos artigos encontrados no Pubmed e Scielo. A maior parte dessas referências adicionais foram encontradas nas bibliografias dos próprios textos. No entanto, apenas os textos

encontrados na pesquisa bibliográfica primária foram discutidos, e podem ser conferidos na **Tabela 2**.

Tabela 2 – Descrição dos artigos discutidos

Índice nas Referências	Título	Autores/Ano	Resumo/Resultados/Conclusão
1	Varenciline and cardiovascular adverse events: a perspective review. Therapeutic Advances in Drug Safety	Chelladurai Y, Singh S (2014)	Estudo bibliográfico sobre o tabagismo, uma das principais causas evitáveis de mortalidade e morbidade. Bem como uma análise das possibilidades do uso de vareniclina, um auxiliar a parar de fumar. Os autores avaliam diversas revisões que demonstram que há alguns riscos nesse medicamento, como o aumento dos casos de ventos adversos cardiovasculares graves, porém, ao final, demonstra que a medicação parece útil e segura se utilizada dentro dos parâmetros definidos, porém sempre com cautela
6	Vareniclina para parar de fumar: eficácia, segurança, e recomendações de tratamento	Ebbert JO, Wyatt KD, Hays JT, Klee EW, Hurt RD (2010)	O tabagismo é a principal causa evitável de morbidade e mortalidade nos Estados Unidos, e diminuir a prevalência do tabagismo é uma prioridade de saúde pública. Os pacientes obtêm maior sucesso quando as tentativas de abandono envolvem terapia comportamental combinada com farmacoterapia. A vareniclina é a adição mais recente ao arsenal farmacoterapêutico para o tratamento da dependência do tabaco. Com resultados, a vareniclina se mostrou eficaz e econômica.
8	Extinção do valor recompensador dos sinais de fumaça: tratamentos farmacológicos e comportamentais	Rose JE, Behm FM. (2004)	O presente estudo examinou vários tratamentos farmacológicos e comportamentais projetados para promover a extinção das respostas aos estímulos da fumaça do cigarro. Os tratamentos farmacológicos consistiram em adesivos cutâneos de nicotina (21 mg / 24 h) e o antagonista do receptor nicotínico da acetilcolina mecamilamina (10 mg / dia), administrados separadamente ou em combinação. Com esse estudo percebeu-se ainda a importância das dicas sensoriais na determinação da recompensa subjetiva e mostram que o valor da recompensa dessas dicas pode ser alterado pela remoção da nicotina do tabaco ou por manipulações farmacológicas que interferem nos efeitos de reforço da nicotina.
9	Uma revisão da farmacocinética clínica e farmacodinâmica da vareniclina para a cessação do tabagismo	Faessel HM, Oback RS, Rollema H, Ravva P, Willins KE, Burstein AH (2010)	O tartarato de areniclina (Chantix® / Champix®) é um agonista parcial seletivo do receptor nicotínico α (4) β (2) da acetilcolina e é aprovado como auxiliar na cessação do tabagismo. A dosagem oral usual em adultos é de 1 mg duas vezes ao dia durante 12 semanas, com uma semana de titulação inicial. Vários estudos de farmacologia clínica caracterizaram a farmacocinética da vareniclina em fumantes adultos com idade entre 18-55 anos, fumantes idosos e não fumantes com idade \geq 65 anos, fumantes adolescentes com 12-17 anos e indivíduos com função renal comprometida. A náusea foi o evento adverso único relatado com mais frequência em ensaios clínicos com vareniclina, com uma incidência relacionada ao sexo e aumentada com a exposição à vareniclina. Ao todo, as propriedades farmacocinéticas previsíveis e o perfil de disposição direto da vareniclina simplificam seu uso na prática clínica.

10	Expectativas de resultados frente ao uso de álcool, maconha e tabaco	Pedroso RS, Oliveira MS, Araújo RB, Castro MG, Mrlo GW (2006)	Este artigo teve como objetivo realizar uma revisão teórica acerca do construto expectativas de resultados frente ao uso de álcool, maconha e tabaco. As expectativas de resultados são determinadas a partir do que as pessoas acreditam acerca dos efeitos de determinada droga, sendo uma variável importante no tratamento de dependentes químicos. Os resultados demonstraram que as expectativas de resultados frente ao uso dessas substâncias podem surgir de fontes como: exposição a estímulos condicionados, dependência física, crenças pessoais e culturais e fatores situacionais e ambientais. Conclui-se que ainda há necessidade de novas pesquisas quanto às expectativas relacionadas às diferentes substâncias psicoativas e faixas etárias para uma melhor compreensão deste construto
11	Treating Tobacco Dependence in Light of the 2008 US Department of Health and Human Services Clinical Practice Guidelin Concise Review for Clinicians	Hays JT, Ebbert JO, Sood A. (2009)	O tabagismo é a causa evitável mais importante de morbidade, mortalidade e custos excessivos com saúde nos Estados Unidos. De 2000 a 2004, o tabagismo causou uma média anual estimada de 443.595 mortes e custou US \$ 193 bilhões por ano em perdas de produtividade atribuíveis ao fumo e gastos com saúde relacionados ao fumo. A nova diretriz atualiza as diretrizes anteriores publicadas em 1996 e 2000 e apresenta muitos novos achados de pesquisa para fornecer uma base de evidências mais ampla para uma intervenção eficaz. Este artigo analisa brevemente as principais atualizações e recomendações da nova diretriz e destaca suas aplicações clínicas práticas.
12	Nicotine dependence - human and animal studies, current pharmacotherapies and future perspectives	Zaniewska M, Przegaliński E, Filip M (2009)	A dependência da nicotina é uma doença de importância cada vez maior. Esta mini-revisão descreve os efeitos da nicotina em humanos e enfoca os vários modelos de animais de laboratório desenvolvidos para estudar os efeitos comportamentais da nicotina relacionados à dependência. Além disso, delineamos as abordagens terapêuticas atuais destinadas a substituir a nicotina da fumaça do cigarro por compostos mais seguros ou para aliviar os sintomas da abstinência por nicotina durante a abstinência do fumo. Uma vez que várias farmacoterapias não foram eficazes em todos os pacientes, também avaliamos a eficácia clínica dos agentes mais novos em relação aos medicamentos existentes.
14	ficácia da vareniclina, um agonista parcial do receptor nicotínico da acetilcolina $\alpha_4\beta_2$ versus placebo ou bupropiona de liberação sustentada para a cessação do tabagismo: um ensaio clínico randomizado. Journal of American Medical Association	Jorenby DE, Hays JT, Riggoti NA, Azoulay S, Wstsky EJ, Willians KE, Billing CB, Gong J, Reeves KR. (2006)	Durante as últimas 4 semanas de tratamento (semanas 9-12), 43,9% dos participantes no grupo da vareniclina estavam continuamente abstinentes de fumar em comparação com 17,6% no grupo do placebo (odds ratio [OR], 3,85; intervalo de confiança de 95% [IC], 2,69-5,50; P <0,001) e 29,8% no grupo SR de bupropiona (OR, 1,90; IC de 95%, 1,38-2,62; P <0,001). Conclusões: A vareniclina é uma farmacoterapia eficaz, segura e bem tolerada para vencer o tabagismo. A eficácia de curto e longo prazo da vareniclina excedeu a do placebo e da bupropiona SR.
15	Agonistas parciais do receptor de nicotina para a cessação do tabagismo - Revisão	Cahill K, Stead LF, Lancarster T. (2011)	A citisina é um medicamento eficaz para abandono do tabagismo, embora as taxas absolutas de abandono tenham sido modestas em dois estudos recentes. A vareniclina na dose padrão aumentou

			<p>as chances de sucesso para vencer o tabagismo em longo prazo entre duas e três vezes, em comparação com tentativas de parar de fumar farmacologicamente não assistidas. Mais participantes pararam com sucesso com a vareniclina do que com a bupropiona. Dois estudos abertos de vareniclina versus NRT sugeriram um benefício modesto da vareniclina, mas os intervalos de confiança não excluíram a equivalência. Evidências limitadas sugerem que a vareniclina pode ter um papel a desempenhar na prevenção de recaídas. O principal efeito adverso da vareniclina é a náusea, mas principalmente em níveis leves a moderados e com tendência a diminuir com o tempo.</p>
16	Vareniclina no tratamento de transtornos relacionados ao uso de álcool	Erwin BL, Slanton RM. (2014)	<p>Ao todo, esse estudo analisou 7 ensaios clínicos randomizados controlados por placebo e 1 estudo aberto que avaliou o impacto da vareniclina em vários desfechos relacionados ao consumo de álcool. Os estudos foram conduzidos em pacientes com dependência em álcool (n = 4), pacientes sem dependência em álcool (n = 3) e pacientes com histórico de dependência de álcool, mas que estavam abstinentes há pelo menos 6 meses (n = 1). Concluindo que o uso de vareniclina para a redução do desejo por álcool, bem como para a redução do consumo geral de álcool em pacientes com transtornos relacionados ao uso de álcool. No entanto, não é provável que melhore as taxas de abstinência.</p>
17	Uma comparação de efeitos cerebrais e comportamentais da vareniclina e nicotina em ratos	King J, Huang K, Chen W, Hefferman M, Shields J, Rane J, Birche R, Difranza JR (2011)	<p>Avaliamos os efeitos da vareniclina e da nicotina para ajudar no combate ao tabagismo sobre a ativação cerebral, a sensibilização locomotora e o funcionamento cognitivo em ratos. Também avaliamos os efeitos da vareniclina na sensibilização locomotora e no desempenho no labirinto aquático de Morris. Em comparação com os controles com solução salina, os ratos tratados com vareniclina não mostraram nenhuma evidência de ativação ou sensibilização locomotora, e mostraram melhores tempos de desempenho no labirinto aquático apenas no primeiro dia. Este estudo aponta para diferentes efeitos da vareniclina e nicotina nos índices neuronais e comportamentais.</p>
18	Effect of Maintenance Therapy With Varenicline on Smoking Cessation A Randomized Controlled Trial	Tonstad S, Tonnesen P, Hajek P, et al. (2006)	<p>Esse estudo observou o uso da vareniclina, concluindo que a taxa de abstinência contínua confirmada por monóxido de carbono foi significativamente maior para o grupo da vareniclina do que para o grupo do placebo nas semanas 13 a 24 (70,5% vs 49,6%; odds ratio [OR], 2,48; intervalo de confiança de 95% [IC], 1,95- 3,16; P < 0,001), bem como para as semanas 13 a 52 (43,6% vs 36,9%; OR, 1,34; IC de 95%, 1,06-1,69; P = 0,02). Conclusões Fumantes que atingiram a abstinência por pelo menos 7 dias ao final de 12 semanas de tratamento com vareniclina de rótulo aberto e foram randomizados para receber mais 12 semanas de tratamento com vareniclina mostraram abstinência contínua significativamente maior nas semanas 13 a 24 em comparação com o placebo.</p>
19	Henningfield, JE, Fant, RV, Buchhalter, AR, et al.	Pharmacotherapy for nicotine	<p>Aproximadamente 50% dos fumantes de cigarros de longo prazo morrem prematuramente dos</p>

		dependence	efeitos adversos do fumo, incluindo câncer, doenças cardiovasculares, doenças pulmonares ou outras doenças. Esse risco pode ser substancialmente reduzido pelo fim do uso do tabaco. O único medicamento não nicotínico aprovado pela Food and Drug Administration dos EUA é a bupropiona. Terapias combinadas, terapias medicamentosas de longo prazo e estratégias de redução de danos podem melhorar ainda mais o resultado com medicamentos aprovados. Além disso, novos medicamentos, como a vareniclina e o rimonabanto, provavelmente atingirão os usuários de tabaco que são refratários aos tratamentos atuais.
20	Estudos farmacológicos e moleculares sobre a interação da vareniclina com diferentes subtipos de receptores nicotínicos de acetilcolina. Mecanismo potencial subjacente ao agonismo parcial nos subtipos $\alpha_4\beta_2$ e $\alpha_3\beta_4$ humanos. <i>Biochimica et Biophysica Acta</i>	Arias HR, Feurbach D, Targowska-duda K, Kaczor AA, Poso A, Jozwiak K. (2015)	Para determinar os componentes estruturais subjacentes às diferenças de afinidade, potência e seletividade da vareniclina para vários receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) humanos, esse estudo realizou experimentos funcionais e estruturais. Comprovando sua eficácia e benefícios para o tabagismo e sua abstinência. Desde que usado em doses seguras.
21	Vareniclina: um agonista parcial do receptor nicotínico $\alpha_4\beta_2$ para a cessação do tabagismo	Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, Wirtz MC, Arnold EP, Huang J. (2005)	Aqui, descrevemos uma nova série de compostos a partir dos quais a vareniclina (1, 6,7,8,9-tetrahidro-6,10-metano-6H-pirazino [2,3-h] [3] benzazepina) foi identificada para fumar. Os receptores neuronais de acetilcolina nicotínicos (nAChRs) medeiam os efeitos produtores de dependência da nicotina. Temos buscado agonistas parciais do receptor nicotínico $\alpha_4\beta_2$ para inibir a ativação dopaminérgica produzida pelo fumo, ao mesmo tempo em que proporcionamos alívio da fissura e da síndrome de abstinência que acompanha as tentativas de largar o vício. A vareniclina exibe alta afinidade $\alpha_4\beta_2$ nAChR e o perfil dopaminérgico <i>in vivo</i> desejado.
23	Diversidade de receptores nicotínicos de acetilcolina em vertebrados	Millar NS, Gotti C. (2009)	Os receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) são receptores de neurotransmissores pentaméricos. Eles são membros da família Cys-loop de canais de íons controlados por ligante que também incluem receptores ionotrópicos para 5-hidroxitriptamina (5-HT), ácido gama-aminobutírico (GABA) e glicina. Os receptores nicotínicos são expressos tanto no sistema nervoso quanto na junção neuromuscular e têm sido implicados em vários distúrbios neurológicos e neuromusculares. Em vertebrados, dezessete subunidades nAChR foram identificadas (alfa10, beta1-beta4, gama, delta e épsilon) que podem co-reunir para gerar uma família diversa de subtipos de nAChR. Esta revisão se concentrará em nAChRs de vertebrados e fornecerá uma visão geral da extensão da diversidade de nAChR com base em estudos de nAChRs nativos e recombinantes.
25	A base neurobiológica para o tratamento com agonista parcial da dependência da nicotina: vareniclina	Folds J. (2006)	Largar o tabagismo traz grandes benefícios para a saúde de homens e mulheres de todas as idades. No entanto, a maioria dos fumantes é viciada em nicotina e falha repetidamente em suas tentativas de parar. A vareniclina, um agonista parcial do receptor nicotínico $\alpha_4\beta_2$ específico, é uma

			nova farmacoterapia que estimula a dopamina e simultaneamente bloqueia os receptores de nicotina. Os ensaios de fase II e III produziram resultados promissores, sugerindo que a vareniclina pode ser um avanço importante no tratamento da dependência da nicotina.
28	Efeito preventivo da vareniclina no comprometimento de função endotelial em vasos cerebrais induzida por fumo agudo em ratos	Ilda M, Ilda H, Takenaka M, Tanabe K, Iwata K. (2006)	Parar de fumar no pré-operatório é importante para a recuperação da cirurgia sem complicações. As evidências disponíveis sugerem que a terapia de reposição de nicotina pode ser segura e eficaz no período perioperatório. Por outro lado, o recém-desenvolvido agonista parcial do receptor nicotínico da acetilcolina (ACh) seletivo, tartarato de vareniclina, também é eficaz como auxiliar para vencer o tabagismo e ajuda as pessoas a pararem de fumar. Esse estudo concluiu que a vareniclina pode prevenir o comprometimento induzido pelo fumo da vasodilatação dependente do endotélio nas arteríolas piaais cerebrais.
30	Role of smoking in global and regional cardiovascular mortality	Ezzati, M, Henley, SJ, Thun, et al. (2005)	Usamos dados do Estudo de Prevenção do Câncer II da Sociedade Americana de Câncer (CPS II) e do banco de dados de mortalidade da Carga Global da Doença da Organização Mundial da Saúde para estimar mortes atribuíveis ao fumo por doença isquêmica do coração, doença cerebrovascular e um grupo de outras doenças cardiovasculares por 14 sub-regiões epidemiológicas do mundo por idade e sexo. Conclusões: Mais de 1 em cada 10 mortes cardiovasculares no mundo no ano 2000 foram atribuíveis ao tabagismo, demonstrando que é uma importante causa evitável de mortalidade cardiovascular.
31	Vareniclina: uma opção de tratamento de primeira linha para parar de fumar	Garrin GD, Dugan SE. (2009)	Verificou que a vareniclina tem um mecanismo de ação único em comparação com outras opções de primeira linha para a controlar ou vencer o tabagismo. Os dados de ensaios clínicos disponíveis apoiam seu uso como uma terapia eficaz e geralmente bem tolerada em fumantes adultos saudáveis, embora haja uma necessidade de avaliação adicional de eficácia e segurança na população em geral, particularmente naqueles com comorbidades.

Fonte: Autora (2020)

RESULTADOS

No total, foram encontradas 621 fontes primárias (nos repositórios Pubmed e Scielo), dos quais 122 passaram para a segunda fase (leitura dos resumos), resultando em 31 artigos, dos quais foram escolhidos 20 para realmente integrar esse estudo. Os critérios de inclusão para a participação desta revisão bibliográfica foram artigos contendo os seguintes tópicos e discussões: uso clínico, mecanismo de ação e receptores, farmacocinética, eficácia e efeitos colaterais.

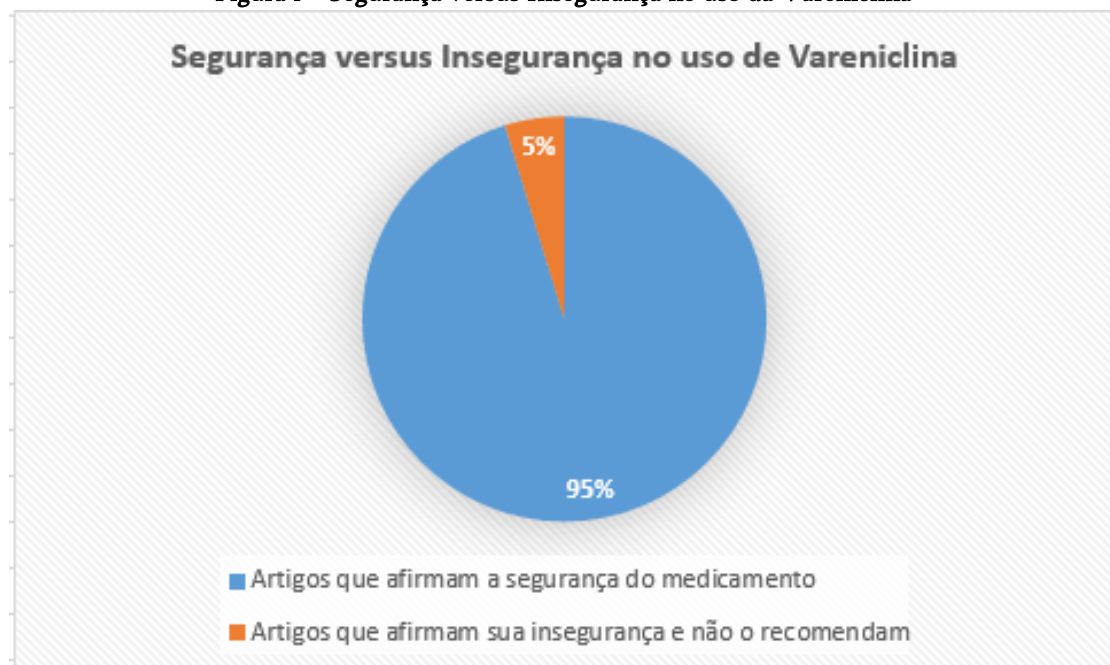
Em muitos dos 20 artigos principais, descritos nas **Tabela 1 e 2**, ficou demonstrada pertinência do uso da vareniclina para tratar o tabagismo e a sua

abstinência^{6,8,12,14,22}, como sendo um medicamento eficaz para contornar o vício nesta droga que causa tanta mortalidade no mundo.^{6,11,30}

Sobre essa mortalidade, é possível dizer que o tabagismo causou uma média anual estimada de 443.595 mortes e custou US \$ 193 bilhões por ano em perdas de produtividade atribuíveis ao fumo e gastos com saúde relacionados ao fumo, matando quase 50% de seus usuários à longo prazo.^{11,16,19}

Já sobre o uso específico da vareniclina, como medicação para auxiliar nos casos de tabagismo, as doses de 1 mg pareceram as mais promissoras.^{9,27,31} Mostrando como efeito colateral mais frequente a náusea, em cerca de 33% dos casos.^{9,29,30,31} No entanto, um dos estudos¹, citou a possibilidade de reações adversas mais graves, recomendando cuidado e parcimônia dos médicos em receitar essa medicação. Assim, esse estudo¹ pareceu demonstrar que as pessoas submetidas ao medicamento apresentaram muito mais casos de doenças cardiovasculares do que o grupo de controle. Sendo o único dos 20 estudos que fez essa ressalva. Ou seja, como mostra a **Figura 1**, isso representa 5% de nossa amostra de estudos.

Figura 1 – Segurança versus Insegurança no uso da Vareniclina



Fonte: Autora (2021)

Isso mostrou a necessidade de que médicos e pesquisadores invistam em mais pesquisas sobre o assunto. Como foi discutido adiante, onde questões de farmacodinâmica, farmacocinética, formas de tratamento clínico e eficácia foram observadas nos artigos desta revisão.

DISCUSSÃO

Farmacodinâmica

A vareniclina vem sendo estimada com uma ferramenta adicional no auxílio da cessação do tabagismo. Sua aprovação foi evidenciada através comprovação de seu sucesso em 6 ensaios clínicos, os quais envolveram 3659 pacientes tabagistas.¹⁸

É o primeiro fármaco da classe dos agonistas parciais dos receptores de acetilcolina, sendo que ele causa um efeito parecido com o da nicotina, enquanto também bloqueia os efeitos do cigarro, o que leva a diminuição do prazer de fumar.¹⁹

Como forma de funcionamento, a vareniclina liga-se aos receptores do tipo colinérgicos nicotínicos que se localizam no sistema nervoso central (SNC) e periférico, formados por 5 subunidades de proteínas, formando um canal de íons. Existem dezessete tipos dessas subunidades ($\alpha_1 - \alpha_{10}$, $\beta_1 - \beta_4$, γ , δ e ϵ) que se associam umas às outras de variados modos para formar receptores nicotínicos variados. No entanto apenas subunidades $\alpha_2 - \alpha_{10}$ e $\beta_2 - \beta_4$ estão presentes no SNC.^{20,21,22,23}

Desta forma, essa substância funciona como um agonista do tipo parcial, ou seja, ela opera de dois modos em seu processo terapêutico: a primeira, forma é resultante da ligação e ativação dos receptores colinérgicos nicotínicos, o que resulta em liberação de dopamina e proporciona efeitos muito similares aos da nicotina, porém menor intensidade (efeito agonista); já a segunda maneira de atuação desta substância inclui a inibição da nicotina exógena ao ligar-se aos receptores colinérgicos nicotínicos, o que impossibilita seus efeitos reforçadores de uso contínuo, ou seja, diminui o vício na substância (efeito antagonista)^{14,18,19}

Foi desenvolvida especificamente para atuar nos receptores de nAChR (subunidades $\alpha_4\beta_2$), o qual apresenta elevada afinidade e seletividade, atuando como agonista do tipo parcial. Apesar de também atuar em outras subunidades, como a α_7 , sua maior afinidade é pela subunidade $\alpha_4\beta_2$. Isso está ligado ao efeito reforçador da nicotina no corpo humano.²⁰

A subunidade α_4 cria sensibilização, bem como o reforço e uma tolerância aos efeitos da nicotina no corpo, enquanto a subunidade β_2 é responsável pelo desenvolvimento da dependência ao tabaco.^{21,24} É a relação da nicotina com esses receptores que geram a sensação de recompensa no SNC que aumenta os níveis

sinápticos de dopamina, gerando sensações de satisfação, e dependência, uma vez que o usuário desejará sempre um novo estímulo.²⁰

Por isso, estudos demonstram que a vareniclina tem uma ação antagonista mais potente do que sua contrapartida agonista. Com isso, essa substância demonstrou-se capaz de estimular aproximadamente 2% dos receptores $\alpha_4\beta_2$ e $\alpha_3\beta_4$ e 0,05% dos receptores α_7 , enquanto teve ação inibitória em aproximadamente de 42 a 56% dos receptores $\alpha_4\beta_2$, 16% do α_7 e 11% do $\alpha_3\beta_4$.^{20,27}

Farmacocinética

A vareniclina, quando administrada oralmente, mostra-se totalmente absorvida pelo trato gastrointestinal, resultando em uma biodisponibilidade elevada, superior a 90%. Isso porque a biodisponibilidade oral não se altera pela ingestão de alimentos, o que mantém altas concentrações plasmáticas da substância, mesmo após três ou quatro horas de sua ingestão, com um efeito bastante prolongado no organismo.^{6,9}

Além disso, a vareniclina tem potencial reduzido de ligação com as proteínas plasmáticas do sangue. Sendo que alguns estudos mostram que a porcentagem de vareniclina que não liga às proteínas plasmáticas é algo em torno de 80%, em uma concentração de 100 ng/mL de vareniclina, e que faz com que sua distribuição se de igualmente entre o sangue e o plasma.^{9,21}

A vareniclina passa por uma pequena biotransformação, que ocorre somente nos rins, e não no fígado, como a maioria das drogas. Por volta de 90% é excretada pelo rim em sua forma inalterada e apenas 1% é expelido nas fezes. Mesmo que pouco transformado, esse medicamento apresenta cinco metabólitos identificados no organismo: N-carbamoil glicuronide, N-formil, N-glicosil, hidroxivareniclina e metabólito lactâmico putativo. A excreção renal da vareniclina acontece essencialmente através da filtração glomerular e pela secreção tubular, presumivelmente por via transportadora de cátions orgânicos. A droga é excretada pela urina; principalmente por um processo de filtração glomerular; não sofre metabolismo considerável, não sendo metabolizada por citocromo P-450. Demonstra uma meia-vida de eliminação a cerca de 24 horas, permanecendo estável após quatro

dias da repetição das doses. Não há alteração significativa no metabolismo e eliminação entre tabagista e não-tabagistas.^{9,10,11}

Tratamento clínico

O esquema de doses indicado funciona da seguinte forma: 0,5 mg diárias durante três dias, após 0,5 mg duas vezes ao dia pelos os próximos quatro dias e 1 mg duas vezes ao dia a partir do sétimo dia de tratamento.²⁷

O fim do tabagismo deve-se iniciar após uma semana do início da vareniclina. O tratamento deve ser consecutivo por 12 semanas antes de estabelecer a sua efetividade; indivíduos que conseguiram cessar o tabagismo, devem continuar a droga por mais 12 semanas para elevar a probabilidade de abstinência em longo prazo.^{26,27}

Após iniciado o tratamento, o paciente ainda pode fumar pelo período de uma semana, porém, deve cessar o hábito totalmente a partir do 8º dia. Já os efeitos da vareniclina no abandono da necessidade física de fumar duram entre quarenta (40) e cinquenta e duas (52) semanas após o final do tratamento.^{28,29}

Assim como em toda medicação a vareniclina também possui contraindicações absolutas e relativas em sua administração, dentre as absolutas: insuficiência renal terminal, grávidas e mulheres amamentando. Caso indicado em pacientes com insuficiência renal a dose deve ser ajustada individualmente visando minimizar prováveis efeitos colaterais mais graves. Dentre as indicações relativas devemos ter precaução no uso em pacientes com antecedentes de doenças psiquiátricas acentuadas, como: depressão grave, transtorno bipolar, síndrome do pânico.³⁰

Os efeitos colaterais da medicação se concentram no trato gastrointestinal, sendo que o principal efeito colateral é a náusea, demonstrado por 16% dos usuários, esse sintoma é diminuído ingerindo a medicação logo após refeições e acompanhada com um copo de água. Cerca de 3% dos pacientes desistem da medicação devido a este efeito. Outros efeitos colaterais relacionados são: distúrbio do sono com insônia, dor de cabeça, vômito, constipação e flatulência.^{29,30,31}

Além dos sintomas adversos anteriormente mencionados, esta substância pode causar o agravamento de alguns distúrbios psiquiátricos pré-existentes, tais como a esquizofrenia e o transtorno bipolar.³²

Eficácia

Estudo realizados por meio de ensaio clínico randomizado e controlado com placebo evidenciaram a eficácia de terapêuticas através de diferentes doses gradativas ou constantes de vareniclina na promoção da cessação tabágica. A terapia medicamentosa foi efetuada durante 12 semanas e seguiu por mais 40 semanas. A vareniclina demonstrou-se substancialmente superior ao placebo em todas as medidas e com as diferentes doses.³³

A vareniclina apresenta-se como uma droga que, pela sua ação, favorece maiores possibilidades de efetividade na promoção de índices maiores e mais continuados de abstinência. Este psicofármaco ao agir como agonista parcial do receptor nicotínico, justamente o encarregado pela vontade de fumar, pela ansiedade e pelo *craving*, enquanto seu antagonismo provoca redução no prazer de fumar.^{29,31,33}

Os custos associados à vareniclina são compensados pelos ganhos diretos na redução da incidência de doenças relacionadas com o tabagismo. Por certo, apesar das suas limitações, observações farmacocinéticas disponíveis por vários países respaldam o uso de vareniclina durante 12 a 24 semanas como uma terapia com relação custo/benefício superior quando comparado com outros tratamentos anti tabágicos em indivíduos que desejam cessar o fumo.^{33,34}

Estudos sobre antidepressivos como medicamentos anti-tabágica, revelam resultados na comparação de bupropiona versus vareniclina, demonstrando menor probabilidade de o tabagista parar de fumar com a bupropiona.^{17,35}

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo realizou uma revisão de literatura sobre o tabagismo e as possibilidades, benefícios e riscos do uso da medicação vareniclina no combate a esse mal que vitima milhões de pessoas por ano. Desse modo, os objetivos específicos foram atendidos, compreendendo a farmacodinâmica e farmacocinética deste composto, bem como as melhores formas de tratamento clínico e eficácia.

Sobre essa eficácia, verificou-se que 19 dos 20 estudos discutidos (ou seja 95% deles) recomendam o seu uso para combate do tabagismo e sua abstinência, desde que dentro dos parâmetros de segurança. Comprovando ainda que a vareniclina, apesar de

pouco usada, vem sendo muito estudada como medicação chave para a cessação do tabagismo, já há mais de uma década.

Ainda que esse levantamento bibliográfico seja amostral, trazendo a análise de 20 artigos sobre o tema, dentro de um universo de mais 620 estudos encontrados nas plataformas Scielo e Pubmed, é possível afirmar as possibilidades promissoras desse medicamento, dado ao grande número de pacientes e testes realizados em todos esses estudos. Ou seja, não faltam estudos clínicos e experimentos que testem esse medicamento para esse fim, comprovando sua pertinência e segurança.

Em resumo, os resultados apresentaram a vareniclina como um eficaz medicamento anti tabágico, não só para cessação do fumo, como também na administração da abstinência. Apresentando-se com uma boa tolerabilidade em relação a efeitos adversos e promovendo uma eficácia superior quando comparada a outras medicações do mesmo seguimento.

No entanto, apesar de sua segurança, ele pode sim trazer efeitos adversos, e alguns riscos a longo prazo, ainda em estudo, o que estimula que novas drogas sejam desenvolvidas, permitindo ampliar o arsenal terapêutico no tratamento do tabagismo. Medidas imprescindíveis e indispensáveis no enfrentamento deste hábito nocivo que, almejamos, em um futuro breve seja extinto ou mitigado.

REFERÊNCIAS

1. CHELLADURAI Y, Singh S. Varenicline and cardiovascular adverse events: a perspective review. *Therapeutic Advances in Drug Safety*. 2014; 5(4): 167-172
2. US DEP. Health Hum. As Consequências do Tabagismo para a Saúde: Um Relatório do Cirurgião Geral. Atlanta, GA: US Dep. Health Hum. Serv., CDC. 2004
3. WANNMACHER L. Tratamento Medicamentoso antitabagismo. 4 ed. Brasília. 2014.
4. INCA, Ministério da Saúde e IBGE - Brasil - Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios, 2008
5. World Health Organization. Institute for global tobacco control, Johns Hopkins School of Public Health. Women and Tobacco Epidemic. [publicação online]. 2001 [acesso em 22 out 2020]. Disponível em http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/Who_NMH_TFI_01.1.pdf

6. EBBERT JO, Wyatt KD, Hays JT, Klee EW, Hurt RD. Vareniclina para parar de fumar: eficácia, segurança, e recomendações de tratamento and treatment recommendations. *Patient Prefer Adherence*. 2010; 5(4): 355-62.
7. O'BRIEM CP, Brunton LL, Laso SS.; Parker K. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11ed. New York: McGraw Hill. 2006.
8. ROSE JE, Behm FM. Extinção do valor recompensador dos sinais de fumaça: tratamentos farmacológicos e comportamentais. *Nicotine and Tobacco Research*. 2004; 6(8): 523-532.
9. FAESSEL HM, Oback RS, Rollema H, Ravva P, Willins KE, Burstein AH. Uma revisão da farmacocinética clínica e farmacodinâmica da vareniclina para a cessação do tabagismo. *Clinical Pharmacokinetics*, 2010; 49(12): 799-816.
10. PEDROSO RS, Oliveira MS, Araújo RB, Castro MG, Mrlo GW. Expectativas de resultados frente ao uso de álcool, maconha e tabaco. *RS*. 2006; 28(2): 198-206.
11. HAYS JT, Ebbert JO, Sood A. Treating Tobacco Dependence in Light of the 2008 US Department of Health and Human Services Clinical Practice Guidelin Concise Review for Clinicians. 2009;84(8):730-736
12. ZANIEWSKA M, Przegaliński E, Filip M. Nicotine dependence - human and animal studies, current pharmacotherapies and future perspectives. *Pharmacological Reports*, 2009; 61: 957-965
13. WORLD Health Oorganization. Relatório sobre a epidemia global do tabaco. 2009. Implementing smoke-free environments. Disponível em <https://www.who.int/tobacco/mpower/2009/en/>.
14. JORENBY DE, Hays JT, Riggoti NA, Azoulay S, Wstsky EJ, Willians KE, Billing CB, Gong J, Reeves KR. Eficácia da vareniclina, um agonista parcial do receptor nicotínico da acetilcolina $\alpha_4\beta_2$ versus placebo ou bupropiona de liberação sustentada para a cessação do tabagismo: um ensaio clínico randomizado. *Journal of American Medical Association*. 2006; 296(1): 56.
15. CAHILL K, Stead LF, Lancarster T. Agonistas parciais do receptor de nicotina para a cessação do tabagismo - Revisão. *The Cochrane Collaboration*. 2011.
16. ERWIN BL, Slanton RM. Vareniclina no tratamento de transtornos relacionados ao uso de álcool. *Annals of Pharmacotherapy*, 2014.
17. KING J, Huang K, Chen W, Hefferman M, Shields J, Rane J, Birche R, Difranza JR. Uma comparação de efeitos cerebrais e comportamentais da vareniclina e nicotina em ratos. *Behavioral Brain Research*. 2011; 233(3): 42-47.
18. TONSTAD S, Tonnesen P, Hajek P, et al. Efeito da terapia de manutenção com vareniclina na cessação do tabagismo: um ensaio clínico randomizado. *JAMA* 2006; 296:64-7

19. HENNINGFIELD, JE, Fant, RV, Buchhalter, AR, et al. Pharmacotherapy for nicotine dependence. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55:281.
20. ARIAS HR, Feurbach D, Targowska-duda K, Kaczor AA, Poso A, Jozwiak K. Estudos farmacológicos e moleculares sobre a interação da vareniclina com diferentes subtipos de receptores nicotínicos de acetilcolina. Mecanismo potencial subjacente ao agonismo parcial nos subtipos $\alpha_4\beta_2$ e $\alpha_3\beta_4$ humanos. *Biochimica et Biophysica Acta.* 2015; 34(1848):731-741.
21. COE JW, Brooks PR, Vetelino MG, Wirtz MC, Arnold EP, Huang J. Vareniclina: um agonista parcial do receptor nicotínico $\alpha_4\beta_2$ para a cessação do tabagismo. *Journal of Medicine Chemistry.* 2005; 48: 3474-3477.
22. PENG C, Stokes C, Mineur YS, et al. Modulação diferencial da função do receptor nicotínico da acetilcolina do cérebro pela citisina, vareniclina e dois novos compostos de bispidina: propriedades emergentes de moléculas híbridas. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2013; 34: 424-437.
23. MILLAR NS, Gotti C. Diversidade de receptores nicotínicos de acetilcolina em vertebrados. *Neuropharmacology.* 2009; 56: 237-246.
24. FIORE MC, Jaen CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz NL, Curry SJ, ET AL. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. *Clinical Practice Guideline.* Rockville, MD: U.S. Departamento of Health and Human Services, Public Health Service; 2008.
25. FOLDS J. A base neurobiológica para o tratamento com agonista parcial da dependência da nicotina: vareniclina. *Journal of Clinical Practice.* 2006; 60(5): 571-576.
26. PICIOTTO MR, Kenny PJ. Mecanismos moleculares subjacentes a comportamentos relacionados à dependência de nicotina. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine.* 2013; 3(1):1-12.
27. www.chantix.com (Acessado em 16 nov, 2020).
28. ILDA M, Ilda H, Takenaka M, Tanabe K, Iwata K. Efeito preventivo da vareniclina no comprometimento de função endotelial em vasos cerebrais induzida por fumo agudo em ratos. *Journal of Anesthesia.* 2006; 26(3): 928-931.
29. CRUNELLE C, Miller ML, Bruin K, Brink W, Booij J. A vareniclina aumenta a ligação ao receptor D₂ / 3 da dopamina estriatal em ratos. *Addiction Biology.* 2009; 14(2): 500-502.
30. EZZATI, M, Henley, SJ, Thun, et al. Role of smoking in global and regional cardiovascular mortality. *Circulation* 2005; 112:489.
31. GARRIN GD, Dugan SE. Vareniclina: uma opção de tratamento de primeira linha para parar de fumar. *Clinical Therapeutics.* 2009; 31(3): 12-24.

32. FREEDMAN R. Exacerbação da esquizofrenia por vareniclina. *American Journal of Psychiatry*, 2007; 164(2):1269-2007.
33. WANNMACHER L. Tratamento Medicamentoso Antitabagismo. 2007; Disponível em:http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/v4n4_antitabagismo.pdf (acedido a 24 de Setembro de 2020).
34. KEATING GM, Lyseng-Williamson KA. Pharmacoeconomic spotlight on varenicline as an aid to smoking cessation. *CNS Drugs*. 2010 Sep 1;24(9):797-800.
35. HUGHES JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressivos para parar de fumar. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000(4):CD000031.