

## Revisão

# Efeitos fisiológicos da bupropiona no sistema nervoso central de tabagistas

## *Physiological effects of bupropion on central nervous system of smokers*

Juliana El-Hage M. B. Gulini\*, Concetta Esposito\*\*, Walter Celso de Lima, Ph.D\*\*\*

.....

\*Fisioterapeuta, Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano, Universidade do Estado de Santa Catarina – UDESC,  
\*\*Médica Pneumologista do Hospital Nereu Ramos – Secretaria do Estado de Saúde de Santa Catarina, Professor Programa de Pós-Graduação em Ciências do Movimento Humano, Universidade do Estado de Santa Catarina

**Palavras-chave:**  
Bupropiona, tabagismo.

### Resumo

Fez-se uma revisão dos mecanismos da ação da nicotina e da bupropiona, no sistema nervoso central de pacientes tabagistas. Foi feita uma revisão sistemática de artigos randomizados publicados sobre o assunto, em várias fontes, incluindo Medline, Pubmed, e Cochrane Registry para auxílio na busca, interpretação e análise crítica dos dados da literatura. Estudos mostram que a bupropiona tem maiores taxas de cessação do fumo quando comparadas ao placebo ou às terapias de reposição de nicotina. Pode-se dizer que a nicotina aumenta a liberação da dopamina nos neurônios pós-sinápticos, resultando em dependência, sendo assim, a bupropiona age na inibição da recaptação da dopamina e adrenalina, reduzindo os sintomas da retirada do tabaco e o desejo de fumar.

**Key-words:**  
Bupropion, smoking.

### Abstract

The mechanisms of nicotine action and bupropion in the central nervous system of smokers was revised. Therefore, a systematic review of randomized articles published in Medline, Pubmed and Cochrane Registry, was carried out to help in an interpretation and critical analysis of literature. Studies show that bupropiona has the best rates for smoking cessation, compared to placebo or nicotine replacement therapy. The nicotine increase the release of dopamine in pos- synaptic neurons, resulting in dependence, furthermore, bupropion acts in inhibition of noradrenaline and dopamine reuptake, decreasing the withdrawal symptoms of nicotine and the wish to smoke.

---

Artigo recebido em 20 de julho de 2003; aceito em 15 de outubro de 2003.

Endereço para correspondência: Juliana El-Hage M. B. Gulini, Av. Santa Catarina, 209/303 Estreito 88070-740 Florianópolis SC, Tel: (48) 96074720, E-mail: julianagulini@hotmail.com

---

## Introdução

O tabagismo é considerado a maior causa de morbidade e mortalidade no mundo. Estudos epidemiológicos têm indicado que mais de 400.000 pessoas morrem nos EUA, todo ano, por doenças relacionadas ao fumo, e que muitas destas mortes poderiam ser evitadas através de programas de cessação do tabagismo [1]

No Brasil, o CEBRID (Centro Brasileiro de Informação sobre Drogas Psicotrópicas) publicou, em setembro de 2002, dados que mostram os resultados de um levantamento domiciliar sobre o tabagismo. Este levantamento refere-se às 107 cidades brasileiras com mais de 200 mil habitantes. De acordo com esta pesquisa, 51,5 % dos brasileiros já fizeram uso alguma vez em sua vida do cigarro. Das pessoas acima de 35 anos, 24% delas fumam regularmente (com intervalo de confiança de 95% de 22 a 26%), sendo 28% (IC: 26-30%) dos homens e 20% (IC: 19-22%) das mulheres. Segundo este mesmo levantamento, as prevalências nas diferentes faixas etárias são:

12-17 anos: 3,7% (masculino: 4,4%; feminino: 3,0%).  
 18-24 anos: 16,0% (masculino: 19,2%; feminino: 12,7%).  
 25-34 anos: 16,3% (masculino: 18,3%; feminino: 14,3%).

Considerando-se a população brasileira no total, 17,4% é fumante regular, sendo 20,3% dos homens e 14,8% das mulheres. Estes dados mostram que houve uma queda da população adulta fumante, pois em 1989, 32,8% eram fumantes. Além disso, pode-se observar que houve uma maior queda nos homens (de 42% para 28,3%) do que nas mulheres (de 25% para 20,2%) [2].

O hábito do tabagismo é o mais importante fator de risco para o desenvolvimento de DPOC (Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica), contando com cerca de 80 a 85% dos casos de DPOC. Ainda que haja uma variação considerável entre os indivíduos suscetíveis ao fumo, na totalidade, 15% dos fumantes irão desenvolver sintomas clinicamente de DPOC, com um grande número manifestando limitação ao fluxo de ar sem dispnéia clinicamente significativa. Além disso, sintomas de tosse e produção de secreção podem se desenvolver independentemente da limitação ao fluxo aéreo. A cessação do tabagismo, portanto, é a mais importante intervenção terapêutica para reduzir os sintomas nos pacientes com manifestações de DPOC e, mais importante, prevenir o aparecimento da doença [3].

A supressão do tabagismo ainda é a maneira mais eficaz de se reduzir a perda funcional pulmonar, ao longo dos anos, entre pacientes fumantes, e diminuir a incidência e prevalência das outras enfermidades em que o tabaco é um importante fator de risco, como câncer de pulmão, cólon, estômago, esôfago, bexiga, e doenças ateroscleróticas, como se pode observar na Tabela I. A bupropiona é um dos

métodos desenvolvidos para auxiliar na cessação do tabagismo, e baseado neste fato far-se-á uma revisão sistemática de artigos publicados sobre o assunto, de várias fontes, incluindo Medline, Pubmed, e Cochrane Registry para auxílio na busca, interpretação e análise crítica dos dados da literatura, obtendo assim, os resultados mais relevantes e as melhores evidências disponíveis.

**Tabela I - Estatísticas importantes sobre a cessação do tabagismo.**

- 50% dos fumantes irão morrer por fumar, se eles não pararem
- Câncer de cólon, pulmão, estômago, bexiga, e esôfago tem sido associado com o fumo
- Parar de fumar diminui o risco de infarto do miocárdio em 50% no primeiro ano apenas. O risco de câncer diminui para próximo do normal dentro de 15 anos.
- Ainda que 70% dos fumantes queiram parar de fumar, apenas 35 a 45% tentam parar em algum ano.
- Apenas 10 a 20% dos fumantes estão aptos a deixar de fumar no próximo mês.
- Entre os que pararam sozinhos, 50% permanecem em abstinência por 2 dias e 33% por 1 semana.
- Os fumantes que tentaram parar sem terapia, 5 a 10% permaneceram bem.
- A maioria dos fumantes faz 5 a 7 tentativas antes de parar com sucesso, mas 50% deles eventualmente deixam de fumar.

Fonte: Câncer J. Clin. 2000; 50: 143-151.

## Formação e conteúdo da fumaça do tabaco

A fumaça produzida durante o ato de fumar resulta da combustão incompleta da matéria orgânica contida nos derivados do tabaco e depende de fatores como: características da folha do fumo, cujo nome científico é *Nicotiana tabacum*, e de aditivos e ou misturas a ela acrescidos, além do aporte de oxigênio e do gradiente de temperatura na região incandescente, que na ponta acesa de um cigarro, varia entre 835°C a 884°C, ocorrendo combustão completa, pois há oxigênio suficiente em ar ambiente. Entretanto à medida que o ar se afasta dessa zona incandescente, fica pobre em oxigênio, e a combustão torna-se incompleta, formando-se produtos menos oxidados, o que não ocorreria se aquela fosse completa, quando haveria somente produção de CO<sub>2</sub> e água e não formação de fumaça [4].

A fumaça do tabaco é extremamente danosa ao organismo, por conter aproximadamente cinco mil elementos diferentes, entre os quais: alcatrão, nicotina, entre outras substâncias (resíduos de agrotóxicos, substâncias radioativas, metais pesados, substâncias irritantes dos olhos, nariz e garganta que também diminuem a mobilidade dos cílios pulmonares, levando a constantes quadros de alergia e infecções respiratórias entre fumantes ativos e passivos).

O constituinte mais importante da fase gasosa é o nitrogênio, numa proporção de 55 a 72% do total; em seguida aparecem o oxigênio com 9,2 a 14,3%; o gás carbônico com 6,9 a 13,4% e o monóxido de carbono com 1,9 a

6,3%. Outras 500 substâncias (benzeno, amônia, tolueno, acetaldeído, acroleína etc) encontram-se na fase gasosa do cigarro. O tabaco contém, pelo menos, 3500 outras substâncias (alcatrão, nicotina, colesterol, fenol, ácido fórmico, ácido acético, chumbo, cádmio, zinco, níquel, etc). O tabaco contém, ainda, substâncias radioativas tais como o rádio-226 e polônio-210. Os fertilizantes fosfatados são a principal fonte destes radioelementos [2].

A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera o fumo o maior agente de poluição doméstica ambiental, sendo as crianças as mais prejudicadas. Mas, mesmo com todas essas informações, as pessoas continuam fumando, e isso se deve a pelo menos três fortes razões: a nicotina, que leva a dependência química, a pressão constante da publicidade, e a aceitação social do tabagismo.

O tabagismo leva a dependência nicotínica, que segundo a definição de dependência de drogas da OMS, é um padrão comportamental onde o uso de determinada droga psicoativa passa a ser mais importante do que qualquer outro comportamento anteriormente considerado prioritário. Significa então, a perda do controle sobre o uso de uma droga, em razão da necessidade psicológica e/ou física da mesma. O grau de dependência química da nicotina é elevado, sendo da mesma ordem de grandeza do grau de dependência da heroína.

A nicotina é um dos poucos alcalóides que existem sob a forma líquida, apresentando cor marrom e odor típico do tabaco quando exposta ao ar. É destilada a partir do tabaco em combustão e veiculada através da fase gasosa da fumaça e das partículas do alcatrão. Por ser volátil, sua via principal de entrada é a inalatória, sob a forma de charuto, cachimbo e cigarro, sendo esse último a forma mais utilizada do tabaco. Sua absorção se dá mais facilmente através das membranas, quando está não-ionizada (não-protonada), ou seja, livre. Sendo a nicotina uma base fraca com pH 8,5, quanto mais alcalino for o pH da fumaça do cigarro, maior será a proporção de nicotina não ionizada (livre), e portanto, maior será a sua absorção. Quando a nicotina é tragada (inalada), chega direto aos bronquíolos terminais, dissolvendo-se nos líquidos fisiológicos alcalinos (pH 7,4), atravessa as membranas celulares e atinge a corrente sanguínea [4].

A fumaça do tabaco, durante a tragada, é inalada para os pulmões, distribuindo-se para a circulação sistêmica e chegando rapidamente ao encéfalo, entre 7 e 19 segundos, após atravessar facilmente a barreira hematoencefálica. Essa rápida absorção é facilitada pelo grande número de alvéolos pulmonares, e pela pequena espessura das paredes alveolares e pela irrigação capilar abundante. Além disso, o fluxo sanguíneo capilar pulmonar é rápido e todo o volume de sangue do corpo percorre os pulmões em um minuto. Dessa forma, as substâncias inaladas pelos pulmões espalham-se pelo organismo com uma velocidade quase igual a de substâncias introduzidas por injeção intravenosa [4].

As concentrações de nicotina no sangue arterial aumentam rapidamente após uma tragada, chegando a 10

ng/ml ao fim de 5 a 10 minutos, com o pico de concentração plasmática de 24 a 50 ng/ml e uma meia vida de 30 a 120 minutos. Os níveis inicialmente altos após a inalação diminuem à medida que a nicotina é redistribuída para outros tecidos do corpo, principalmente nos músculos esqueléticos. É por isso que os tabagistas dependentes sentem necessidade de fumar um cigarro a cada meia hora, a fim de manter um nível satisfatório de nicotina na corrente sanguínea. Todavia, devido às doses repetidas que o tabagista recebe regularmente durante o dia, a nicotina se acumula por mais de 6 a 8 horas e persiste em níveis significantes por toda a noite, mantendo níveis significantes durante as 24 horas do dia [1,4].

### *Efeitos da nicotina no aparelho cardiovascular e respiratório*

A nicotina é um dos principais agentes agressores do aparelho cardiocirculatório e, associada ao monóxido de carbono proveniente da queima do tabaco, é um dos maiores agentes da aterosclerose e da doença coronariana (arteriosclerose). Provoca vasoconstrição cutânea e aumento do ritmo cardíaco, da pressão arterial, da força das contrações cardíacas e da adesividade plaquetária através do aumento de produção de tromboxano A<sub>2</sub>, diminuição da síntese de prostaglandina e deficiência de prostaciclina. Com qualquer teor de nicotina há efeito vasoconstritor, provocando diminuição da circulação periférica e queda de dois a três graus na temperatura dos dedos dos pés e das mãos [4].

No aparelho respiratório, a nicotina provoca irritação na mucosa com decréscimo na motilidade ciliar e broncoconstrição. Também atua sobre os macrófagos alveolares, inibindo a adenosina trifosfato (ATP) e prejudicando a fagocitose. Ao mesmo tempo, estimula-os a liberarem quimiotáticos, que atraem para os pulmões os leucócitos neutrófilos polimorfonucleares, que são a maior fonte da elastase, a qual, destrói a elastina, indispensável para a estrutura pulmonar, contribuindo assim, para um desequilíbrio enzimático que ocasiona o enfisema pulmonar [4].

### *Efeitos da nicotina no SNC*

A tendência é reconhecer que a cessação do tabagismo não é um simples hábito, mas pelo contrário, uma dependência química e psicológica complexa. O mais importante composto ativo na fumaça do cigarro que contribui com a dependência é a nicotina.

A administração de nicotina está associada com uma série de efeitos, entre eles está a geração de sensação de euforia. Acredita-se que a nicotina ativa uma via similar a dos opióides, da cocaína e das anfetaminas, sendo a nicotina ativadora em baixas doses. Exposições prolongadas e repetidas da nicotina causam um aumento no número de receptores nicotínicos, no qual pode ser o mecanismo

principal da dependência nicotínica. A nicotina, como os opióides e o etanol, aumenta a liberação de dopamina pelos neurônios originados da área tegmental ventral e projetados ao núcleo acumbens, no proencéfalo. Uma vez liberada, a dopamina atua nos receptores dopaminérgicos localizados nos neurônios pós-sinápticos.

Os efeitos eufóricos da nicotina promovem ao tabagista um efeito antidepressivo, sendo assim, a retirada da nicotina significa um problema ao fumante quando decide parar. A retirada da nicotina está associada com sintomas de irritabilidade, despertares do sono, bradicardia, ansiedade, prejuízos na concentração, no tempo de reação, sonolência, impotência, confusão, fome, ganho de peso, e depressão [1,3,7].

Muitos tabagistas necessitam de programas de cessação durante suas tentativas em parar de fumar [3,4].

### Métodos para cessação do tabagismo

A *Agency for Health Care Policy Research (AHCPR)*, e o *Department of Health and Human Services / Public Health Service Guideline*, recomendam o incentivo aos fumantes para cessar o tabagismo e encorajam o uso de medicações para auxiliar o tratamento, sendo considerado a farmacoterapia de primeira linha cinco medicações por ordem de preferência: bupropiona, adesivos de nicotina, gomas de mascar de nicotina, nicotina inalada, e spray nasal de nicotina, estando cada uma delas, bem documentadas em aumentar significativamente as taxas sucesso de abandono ao tabagismo a longo prazo, e cada uma delas foi aprovada como sendo eficazes e seguras pela *US Food and Drug Administration* [5,10].

As medicações utilizadas em auxiliar o indivíduo que quer parar de fumar, podem ser divididas em medicamentos nicotínicos e não-nicotínicos.

- Medicamentos nicotínicos: ou terapia de reposição de nicotina (TRN). Consiste em formas de liberação lenta (adesivos, gomas de mascar) e rápida (aerossol, inalador) de nicotina. As formas de liberação rápida ainda não são disponíveis no mercado brasileiro.

- Medicamentos não-nicotínicos: são os antidepressivos bupropiona e nortriptilina e o antihipertensivo clonidina. A bupropiona é considerada a medicação de eleição por não apresentar, na maioria dos casos, efeitos colaterais importantes segundo trabalhos científicos [2].

As formas mais utilizadas para se repor a nicotina, são o adesivo transcutâneo e a goma de mascar.

- Adesivo transcutâneo: os adesivos do mercado contêm 21, 14 ou 7 mg de nicotina. São colocados sobre a pele uma vez ao dia e liberam a nicotina lenta e constantemente

durante as 24 horas. Ao contrário do cigarro, que promove um pico de alta concentração no sangue arterial e encéfalo, a concentração plasmática de nicotina pelo adesivo sobe menos rapidamente e não alcança o mesmo pico, mantendo a concentração estável durante o dia. O adesivo é colocado diariamente, pela manhã, e trocado a cada 24 horas. Há uma absorção de 0,9 mg de nicotina por hora. Deve ser aplicado em uma região do corpo sem pêlos, para que possa ficar bem aderido e o local deve ser trocado a cada dia para evitar irritação cutânea. O efeito adverso mais comum é o prurido local, que é freqüente nos primeiros dias e tende a se abrandar e desaparecer logo após as primeiras aplicações. É incomum que o paciente não suporte seu uso diário. Efeitos colaterais menos freqüentes são insônia e pesadelos. Ao tabagista deveria ser recomendado, explicitamente, para não fumar durante o uso do adesivo para não ocorrer superconcentração plasmática de nicotina. Deve-se começar com adesivo de concentração mais alta e trocar para o adesivo com concentração abaixo a cada quatro semanas. O tratamento deve durar, em média, doze semanas. O uso mais prolongado pode ser mantido se houver necessidade. A vantagem do adesivo é sua liberação contínua, sem o inconveniente de se ter que mastigar o tablete. Por outro lado, a concentração constante promovida pelo adesivo não reflete as flutuações da concentração plasmática pelo uso do cigarro, que parece ser um fator de satisfação.

- Goma de mascar: a goma é apresentada na forma de tabletes mastigáveis, tendo como componente ativo 2 mg de nicotina na forma de resinato. A concentração plasmática de nicotina por uso de goma de mascar é mais baixa que a do adesivo e o seu pico é alcançado em um tempo mais longo que o do adesivo. A absorção é diminuída com bebidas alcoólicas e café. O grupo que mais se beneficia com a reposição de nicotina é o de tabagistas de mais de 15 cigarros ao dia, e os pacientes que já tentaram parar anteriormente e tiveram dificuldade pela síndrome da abstinência. O tablete deve ser colocado na boca e mastigado até que ele sinta um gosto amargo de nicotina ou formigamento na boca. Neste momento a nicotina está sendo liberada e o tabagista deve parar de mastigar e acomodar o tablete entre a gengiva e a bochecha. No momento em que o sabor ou o formigamento desaparece, ele deve voltar a mastigar o tablete até sentir o mesmo efeito. Este procedimento deve-se repetir por 25-30 minutos. Um tablete deveria ser utilizado a cada 1 ou 2 horas, ou de acordo com a necessidade. O uso pode ser programado para ser decrescente ao longo de três meses [2].

Em um estudo sobre a dependência do tabaco e as intervenções farmacológicas, mostrou que a goma de mascar utilizada sozinha, não era tão eficaz na redução do tabagismo, visto que segue várias recomendações de uso, como a quantidade que deve ser mascarada por dia, para se obter níveis arteriais semelhantes aos produzidos pela

inalação do tabaco, além da baixa adesão por parte de alguns usuários devido ao sabor desagradável, e seus efeitos como, fadiga e dor maxilar, dor na boca e dor de cabeça. Estas barreiras acabam por limitar as pessoas a parar de fumar, sendo o sucesso desta terapia muito dependente do próprio indivíduo [6].

Já os adesivos são preferidos por muitas pessoas pela facilidade do seu uso. Os adesivos liberam a nicotina mais lentamente que a goma de mascar, atingindo níveis de concentração plasmática maiores durante o dia do que a goma [6].

A terapia de reposição nicotínica não elimina completamente os sintomas da retirada do tabaco, mas ela aumenta aproximadamente o dobro das taxas de cessação do tabagismo quando comparada ao placebo.

A bupropiona pode ser utilizada em combinação com terapias de reposição nicotínica (gomas de mascar, adesivos de nicotina e outros), sobre a supervisão médica [6].

Sendo a bupropiona um tratamento não-nicotínico, age hipoteticamente nas vias neurológicas envolvidas na dependência da nicotina. Quimicamente não relacionada com outras intervenções para dependência de nicotina, a bupropiona é um inibidor de recaptção de noradrenalina e dopamina. O mecanismo preciso de sua ação na cessação do tabagismo não é definitivamente conhecido, embora seus efeitos na neurotransmissão dopaminérgica e noradrenérgica estejam supostamente envolvidos [2]. As vias dopaminérgicas supostamente mediam as propriedades gratificantes da nicotina. A nicotina e outras drogas de abuso aumentam a atividade dos circuitos de recompensa dos neurônios liberadores de dopamina projetados do tronco cerebral para o núcleo acumbente no proencéfalo. A bupropiona diminui a atividade desses neurônios liberadores de dopamina e, portanto pode desativar o circuito de recompensa e diminuir a compulsão. Além disso, um estudo de tomografia com emissão de pósitrons em voluntários sadios mostrou que a bupropiona liga-se no transportador de dopamina. A administração contínua de bupropiona 150 mg resultou em ocupação média de 26 % dos receptores, medida pelo deslocamento ao longo de um período de 24 horas em situação de equilíbrio [2].

As vias noradrenérgicas teoricamente mediam alguns aspectos do estado adverso da abstinência da droga. A abstinência de nicotina e de outras drogas de abuso em indivíduos dependentes aumenta a atividade de neurônios liberadores de noradrenalina que se projetam do tronco cerebral para o núcleo cerúleo do proencéfalo. A bupropiona diminui a atividade dos neurônios liberadores de noradrenalina em animais, o que seria responsável pela diminuição dos sintomas da síndrome da abstinência [2].

Estudos *in vitro* indicam que além de inibir a recaptção de noradrenalina e dopamina, a bupropiona pode ser um inibidor funcional não – competitivo de receptores nicotínicos

de acetilcolina. Essa atividade antinicotínica da bupropiona pode também contribuir na sua eficácia no tratamento da dependência da nicotina [7].

A bupropiona também funciona como um agente antidepressivo agindo na inibição da recaptção da adrenalina e dopamina, como já foi comentado anteriormente. A *Food and Drug Administration* (EUA) aprovou a liberação do uso da bupropiona no tratamento para cessação do tabagismo em 1997 [1].

Estudos mostram que a bupropiona quando combinada com a terapia de reposição nicotínica, via adesivos transdérmicos, tem maiores taxas de sucesso no abandono ao tabagismo, conforme estudos randomizados e prospectivos [3].

Os elos entre o tabagismo e a depressão são bem documentados, visto que a nicotina age como antidepressivo em alguns fumantes. Sendo assim a bupropiona é um agente antidepressivo que age inibindo a recaptção neuronal da noradrenalina e dopamina, tornando-se então, inibidora do desejo de fumar em indivíduos depressivos e também em fumantes não-depressivos. Em um estudo randomizado, duplo-cego, as taxas de 12 meses de cessação do tabagismo em sujeitos tratados com bupropiona (300 mg), foram significativamente maiores do que com placebo (24% vs. 10,5% [1].

Outro estudo randomizado, avaliando a combinação de placebo, bupropiona, adesivo de nicotina, ou a combinação de bupropiona e adesivo nicotínico, mostrou que o sucesso foi maior após tratamento com bupropiona (60,2%) quando comparado à nicotina transdérmica (48%), e a combinação de bupropiona e nicotina transdérmica produziu índices de sucesso de 66,5 % [1]. Um estudo de Jorenby comparou em testes placebo-controlados e duplo-cego, a bupropiona (em 244 indivíduos), os adesivos de nicotina (244 indivíduos), a bupropiona com os adesivos (245 indivíduos), e placebo (160 indivíduos), como métodos de cessação do tabagismo. Os resultados encontrados foram de que a bupropiona sozinha ou em combinação com os adesivos de nicotina resultam em taxas significativamente mais altas para o abandono do tabagismo do que quando comparadas com adesivos de nicotina sozinhos ou placebo. As taxas de abstinência foram mais altas quando se combinava a terapia do que com bupropiona apenas, mas a diferença não foi estatisticamente significativa [8].

Outro estudo também placebo-controlado e duplo-cego, foi conduzido com 615 indivíduos que foram randomizados e avaliados para receber placebo ou bupropiona em doses de 100, 150 ou 300 mg por dia durante sete semanas. Os resultados mostraram que a bupropiona foi efetiva para o tratamento de cessação do tabagismo e foi acompanhada por redução de ganho de peso e mínimos efeitos colaterais [9].

Originalmente, a bupropiona foi desenvolvida como um agente antidepressivo, e atualmente é um inibidor seletivo da recaptção dopamina e noradrenalina no encéfalo, o que

corresponde a reduções nos sintomas da retirada do tabaco e a ansiedade em fumar [11,12]. Os mecanismos de ações propostos são aumentar a oferta de neurotransmissores na fenda sináptica, e da subsensibilização de receptores pós-sinápticos [13].

Num estudo sobre os efeitos farmacológicos da bupropiona, viu-se que esta droga inibe os transportes de dopamina e norepinefrina, e recentemente foi relatado que inibe, não competitivamente, os receptores nicotínicos da acetilcolina, o  $\alpha 3\beta 2$ ,  $\alpha 3\beta 4$ , e o  $\alpha 4\beta 2$ , expressas em células do tipo oócitos ou linhas de células estabelecidas. Os resultados sugeriram que a bupropiona age como um antagonista dos receptores nicotínicos da acetilcolina –  $\alpha 3\beta 2$  e  $\alpha 3\beta 4$  no striatum de ratos e no hipocampo, respectivamente, através da mesma concentração que inibe as funções da dopamina e noradrenalina. A combinação dos receptores nicotínicos de acetilcolina e inibição do transporte produzido pela bupropiona podem contribuir para a sua eficácia clínica como agente de cessação do tabagismo [14].

Outro estudo publicado recentemente relatou que a bupropiona possui mínimos efeitos inibitórios no receptor pré-sináptico da noradrenalina e na recaptção da dopamina, e ainda considera a bupropiona como um tratamento de segunda linha no tratamento da cessação do tabagismo, o que diverge de vários outros estudos, a favor desta droga como sendo de primeira escolha [15].

## Conclusões

As propriedades da nicotina são teorizadas por serem mediadas, em parte, pela liberação de vários neurotransmissores por toda a área do encéfalo. Exposições agudas à nicotina ativa os receptores colinérgicos nicotínicos resultando em liberação da dopamina, noradrenalina, acetilcolina, vasopressina, serotonina, e beta-endorfina. Tem-se sugerido que a liberação de beta-endorfina pode estar associada com redução da ansiedade e tensão. A nicotina também ativa os receptores colinérgicos na medula adrenal, para liberar adrenalina e beta-endorfinas, no qual pode contribuir para os efeitos sistêmicos da nicotina.

Portanto, a nicotina é uma droga que age no sistema nervoso central, atuando sobre a fenda pré e pós-sináptica, estimulando os receptores nicotínicos colinérgicos. Nesta premissa, o tratamento para a cessação do tabagismo e da dependência causada por ele, deve ter o auxílio medicamentoso, pois há duas razões para se acreditar que os antidepressivos podem ajudar no abandono do tabaco. A primeira é devido ao fato de que a depressão ocasionada pela retirada da nicotina, e a cessação do tabagismo algumas vezes podem

precipitar a depressão. Segundo, a nicotina induz a manutenção do hábito de fumar para alguns fumantes, sendo assim, a bupropiona pode substituir estes efeitos.

A maioria dos trabalhos revisados da literatura mostra a bupropiona como droga de primeira linha quando comparada ao placebo e às terapias de reposição de nicotina, no tratamento de suporte para o abandono do tabagismo. Sua ação inibidora de recaptção da adrenalina e dopamina na fenda sináptica, está relacionada como principal justificativa da diminuição do desejo de fumar.

## Referências

1. Rennard SI, Daughton DM. Pharmacological approaches to smoking cessation. *Eur Resp Rev* 2000;10:334-338.
2. Jardim JRB, Oliveira JCA. Tabagismo. [citado 2003 Jun 11]. Disponível em: URL: <http://www.pneumoatual.com.br>.
3. Rennard SI, Daughton DM. Smoking cessation. *Chest* 2000;117:360 s-364s.
4. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Ajudando seu paciente a deixar de fumar. Rio de Janeiro: 1997.
5. Anderson JE, Jorenby DE et al. Treating tobacco use and dependence – An evidence based clinical practice guideline for tobacco cessation. *Chest* 2002;121:932 – 941.
6. Garret BE et al. Tobacco addiction and pharmacological interventions. *Expert Opin Pharmacother* 2001;2(10):1545-1555.
7. Johnston JA et al. Otimização farmacocinética da bupropiona de liberação prolongada no tratamento do tabagismo. *Drugs* 2002;62(S2):11-24.
8. Jorenby DE, Leischow SJ et al. A controlled trial of sustained – release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999;340:685-691.
9. Hurt RD, Sachs DPL et al. A comparison of sustained – release bupropiona and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997;337:1195-1202.
10. Hughes JR. New treatments for smoking cessation. *CA Cancer J Clin* 2000;50:143-151.
11. Zwar N, Richmond R. Bupropion sustained release – a therapeutic review of Zyban. *Aust Fam Physician* 2002;31(5):443-7.
12. Hughes JR et al. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Library* 2002;1.
13. Moreno RA, et al. Psicofarmacologia de antidepressivos. *Ver Bras Psiquiatr* 1999;21(S1).
14. Miller DK et al. Bupropion inhibits nicotine-evoked overflow from rat striatal slices preloaded with dopamine and from rat hippocampal slices preloaded with norepinephrine. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;302(3):1113-22.
15. Hausteil KO. Bupropion: pharmacological and clinical profile in smoking cessation. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003;41(2):56-66. ■