

Nicotina e tabagismo

Nicotine and smoking

*Gilmara Holanda da Cunha¹, Antonio Rafael Coelho Jorge², Marta Maria F. Fonteles³, Francisca Cléa F. Sousa³, Glauce Socorro B. Viana³,
Silvânia Maria Mendes Vasconcelos^{3*}*

SUMÁRIO

¹ Enfermeira, mestranda do curso de pós-graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará

² Biólogo, mestrando do curso de pós-graduação em Farmacologia da Universidade Federal do Ceará

³ Professora de Farmacologia da Universidade Federal do Ceará

* Autor para correspondência:

Silvânia Maria M. Vasconcelos
Rua Cel. Nunes de Melo, 1127
Rodolfo Teófilo
Fortaleza, CE, Brasil
CEP: 60430-270.
Fortaleza, CE, Brasil.
Tel.: 55 85 3366-8337
Fax: 55 85 3366-8333
e-mail:
silvania_vasconcelos@yahoo.com.br

Recebido: 11 out 2007
Revisado: 21 nov 2007
Aceito: 23 nov 2007

| | |
|--|---|
| <i>Histórico da nicotina</i> | 2 |
| <i>Composição química do tabaco</i> | 3 |
| <i>Farmacocinética da nicotina</i> | 3 |
| <i>Mecanismo de ação</i> | 3 |
| <i>Efeitos da nicotina no sistema nervoso central</i> | 4 |
| <i>Efeitos da nicotina no sistema nervoso periférico</i> | 4 |
| <i>O mecanismo de adição da nicotina</i> | 4 |
| <i>Genética do tabagismo</i> | 5 |
| <i>Efeitos sistêmicos da nicotina</i> | 5 |
| <i>Terapia de reposição da nicotina</i> | 7 |
| <i>Outras terapias recomendadas</i> | 7 |
| <i>Conclusões</i> | 8 |

Este artigo tem o objetivo de revisar as ações farmacológicas da nicotina e relatar os prejuízos potenciais à saúde. Pesquisas recentes mostram que a nicotina atua no cérebro produzindo vários efeitos. Especificamente, sua natureza aditiva tem mostrado que a nicotina ativa a via de recompensa - circuito nervoso que regula o sentimento de prazer e euforia. Esta investigação inclui o papel da nicotina no controle da quantidade de cigarros fumados e formas de utilização do tabaco; variabilidades psicológicas individuais e respostas neuroendócrinas induzidas pela nicotina; as vias genéticas e fisiológicas do metabolismo da nicotina e a atividade farmacológica dos metabólitos da nicotina, bem como as terapias inovadoras para retirada do fumo.

Palavras-chave: nicotina; tabagismo, farmacologia; adição.

REPM Vol 1(4): 1-10, 2007

Histórico da nicotina



Nicotiana tabacum é originária da América do Sul. Por vários séculos, antes da chegada de Colombo, era cultivada pela população nativa que fumava as folhas durante vários rituais. O extrato das folhas da planta era utilizado para matar parasitas dentro e fora do corpo, como inseticida (Longenecker, 2002).

A viagem de Colombo ao Novo Mundo trouxe a possibilidade dos colonizadores europeus observarem índios fumando rolos feitos de folhas (Valle et al., 2007).

O cultivo, o ato de mascar e de fumar tabaco eram costumes indígenas antigos em todo o subcontinente americano e também no australiano, quando os exploradores europeus visitaram pela primeira vez estes lugares. O ato de fumar se espalhou por toda a Europa durante o século XVI, vindo para a Inglaterra principalmente como resultado de sua entusiástica adoção por Raleigh, na corte da Rainha Elizabeth I. James I desaprovou severamente Raleigh e o tabaco, e iniciou a primeira campanha antitabagista no início do século XVII com o respaldo do *Royal College of Physicians*. O parlamento respondeu impondo um imposto substancial sobre o tabaco, instalando o dilema de fornecer ao estado um interesse econômico na persistência do tabagismo, ao mesmo tempo que seus consultores oficiais faziam advertências enfáticas acerca de seus perigos (Rang et al., 2004).

Os termos *tabacum* e tabaco vêm do nome de um tipo de junco vazado que era usado pelos nativos americanos para inalar o fumo. Nicotiana vem do nome de um médico francês, Jean Nicot (1530-1600), que introduziu a planta com sucesso na França. Nicot estudou a fundo os efeitos da nicotina e a recomendava como uma substância que “curava-tudo” (Longenecker, 2002). Jean Nicot remeteu à

Europa sementes e a planta, acreditando que a erva usada pelos índios fosse dotada de propriedades curativas (Valle et al., 2007). Da Europa, a prática de fumar o tabaco expandiu-se rapidamente para todo o mundo.

Os cachimbos eram, inicialmente, os primeiros instrumentos para o fumo do tabaco, seguidos dos charutos. Outros métodos para a obtenção de nicotina foi inalação de rapé (um pó fermentado e fino de tabaco) e a mascagem das folhas de tabaco (Longenecker, 2002).

Até a última metade do século XIX, o tabaco era fumado em cachimbos e por homens. A produção de cigarros começou no fim do século XIX e agora os cigarros são os responsáveis por mais de 90% do consumo de tabaco (Rang et al., 2004).

A nicotina foi inicialmente isolada de folhas de tabaco, *Nicotiana tabacum*, por Posselt e Reiman em 1828, e Orfila iniciou os primeiros estudos farmacológicos do alcalóide em 1843 (Goodman & Gilman, 2005).

Os cigarros tornaram-se populares no século XX, havendo maior disponibilidade do tabaco e o aperfeiçoamento dos instrumentos de produção em massa¹. No século passado o charuto era consumido em todos os continentes. A primeira expansão do uso de cigarros ocorreu por volta da Primeira Guerra Mundial, tendo crescido ainda mais depois da Segunda Guerra Mundial (Valle et al., 2007).

Fatores como o controle da dosagem (profundidade da tragada), disponibilidade, poder aquisitivo e aceitação social influenciaram a disseminação do uso de cigarros. O primeiro artigo sobre o assunto, o *Surgeon General's Report*, lançado em 1968, evidenciou uma correlação entre o fumo e o aumento da taxa de doenças e mortes. Entretanto, os soldados da Guerra Civil americana foram um dos primeiros grupos de pessoas que se referiram aos cigarros como “pregos de caixaão”, muito antes da publicação deste relatório (Longenecker, 2002).

A partir de um nível de pico no início dos anos 70, o consumo de cigarros no Reino Unido caiu cerca de 50%, sendo os principais fatores o preço aumentado e a publicidade adversa (Range et al., 2004).

Estima-se que aproximadamente um terço da população brasileira adulta fume, sendo aproximadamente 11 milhões de mulheres e 16 milhões de homens. O maior número de fumantes está concentrada na faixa etária dos 20 aos 49 anos (Instituto Nacional do Câncer, 2003).

Composição química do tabaco

A composição química do fumo pode variar conforme o tipo de folhas de tabaco, o modo como são cultivadas, a região de origem, as características de preparação (compactação, filtro e papel) e as variações de temperatura resultantes da combustão incompleta do tabaco (Valle et al., 2007).

A fumaça do cigarro contém mais de quatro mil substâncias químicas, muitas das quais podem contribuir para os efeitos reforçadores positivos do tabaco. Contudo, a maioria dos estudos pré-clínicos e clínicos demonstra que a nicotina é o principal agente responsável pelo desenvolvimento da dependência ao tabaco (Stolerman & Jarvis, 1995). A fumaça do cigarro é composta de duas fases: a particulada (condensada) e a fase gasosa (Longenecker, 2002).

Entre os componentes da fase gasosa que produzem efeitos indesejáveis estão o monóxido de carbono, dióxido de carbono, óxidos de nitrogênio, amônia, nitrosamidas voláteis, cianeto de hidrogênio, compostos voláteis contendo enxofre, hidrocarbonetos voláteis, álcoois, aldeídos e cetonas. Algumas das últimas substâncias citadas são potentes inibidoras do movimento ciliar. A fase particulada contém nicotina, água e alcatrão (Goodman & Gilman, 2005).

Farmacocinética da nicotina

A nicotina é uma amina terciária consistindo em uma piridina e um anel pirrolidina (Benowitz, 1996). É um alcalóide

líquido natural. É uma base volátil, incolor (pKa = 8,5) que se torna marrom e adquire o odor do tabaco na exposição ao ar tendo meia-vida de aproximadamente duas horas (Goodman & Gilman, 2005).

A nicotina é absorvida rapidamente do cigarro fumado, ao entrar na circulação arterial é rapidamente distribuído pelos tecidos do corpo, atingindo o cérebro num intervalo de 10 e 19 segundos (Henningfield et al., 1993). A nicotina é imediatamente absorvida pelo trato respiratório, mucosas orais e pele. Por ser uma base relativamente forte, sua absorção pelo estômago é limitada, exceto se o pH intragástrico for elevado. A absorção intestinal é muito mais eficiente. A nicotina no tabaco para mascar, pode ser absorvida mais lentamente do que a nicotina inalada, possuindo então, uma maior duração de efeito (Benowitz et al., 1998).

O declínio rápido do nível de nicotina plasmática resulta principalmente da redistribuição entre o sangue e outros tecidos, enquanto que o declínio lento é resultado do metabolismo hepático (Rang et al., 2004). Aproximadamente 70 a 80% da nicotina é metabolizada em cotinina e cerca de 4% em nicotina N'-óxido. Cotinina é metabolizada em 3'-hidroxicotinina, que é encontrado abundantemente na urina. O metabolismo da nicotina para cotinina é composto de duas fases: A primeira fase é realizada pelas enzimas CYP450, mais precisamente pela CYP2A6 (Benowitz, 1996).

Em tabacos para charutos e cachimbos a nicotina é encontrada na forma não-protonada, em virtude do pH alcalino, facilitando assim a absorção da nicotina pela mucosa bucal. Este fato explica por que fumantes de charuto e cachimbo não têm tanta necessidade de tragar o fumo para se satisfazer (Valle et al., 2007).

Mecanismo de ação

A Nicotina exerce sua ação farmacológica ligando-se a receptores colinérgicos nicotínicos (nAChR). Esses receptores são pentâmeros compostos por diferentes combinações de subunidades (Picciotto et al., 2000).

Os receptores nicotínicos são exemplos típicos de canais iônicos regulados por ligantes havendo três classes principais: os musculares, ganglionares e do sistema nervoso central (Range et al., 2004).

As cinco subunidades que formam o complexo receptor-canal assemelham-se na sua estrutura. Até hoje, foram identificados e clonados 16 membros diferentes da família, designados por α (nove tipos), β (quatro tipos), γ , δ e ϵ (um de cada). Todos os subtipos de receptores nicotínicos, com exceção do $(\alpha 7)_5$, contêm subunidades α e β e são encontrados principalmente no cérebro (Cordero et al., 2000).

A administração crônica de nicotina leva ao aumento substancial do número de receptores nicotínicos da acetilcolina, o que pode representar uma resposta adaptativa à dessensibilização prolongada do receptor (Rang et al., 2004).

Efeitos da nicotina no Sistema Nervoso Central

Wise e Bozarth (1987), propuseram que todas as drogas que induzem à dependência têm em comum a propriedade de causar efeitos euforizantes ou prazerosos e, dessa forma, atuam como reforçadores positivos. Segundo eles, o efeito reforçador positivo das drogas é decorrente da ativação do sistema dopaminérgico meso-corticolímbico. Esse sistema é parte do sistema de recompensa e tem como principais componentes a área tegumentar ventral (sítio de corpos celulares de neurônios dopaminérgicos) e suas projeções para regiões do sistema límbico incluindo o núcleo accumbens, o tubérculo olfativo, a amígdala e o córtex frontal e límbico (Koob & Le Moal, 2001).

A nicotina aumenta as concentrações de dopamina, preferencialmente no núcleo accumbens (Di Chiara, 2000).

Efeitos da nicotina no Sistema Nervoso Periférico

A nicotina é conhecida por seus efeitos sobre a função cardiovascular via estimulação

simpática neural. Efeitos simpaticomiméticos da nicotina são mediados por vários mecanismos, podendo ocorrer pela ativação de quimiorreceptores periféricos e efeitos diretos no tronco cerebral, resultando em aumento da frequência cardíaca, da contração do coração, vasoconstrição coronária e da pressão arterial, também causa secreção de adrenalina e noradrenalina pela medula adrenal (Benowitz, 1996). Segundo Rang et al (2004), isso contribui para os efeitos cardiovasculares, pela liberação do hormônio antidiurético pela hipófise posterior causando diminuição do fluxo urinário e aumento da concentração plasmática de ácidos graxos livres.

O mecanismo de ação da nicotina

A grande maioria dos fumantes que fazem uso do cigarro regularmente, tornam-se aditos da nicotina. Adição é caracterizada pela procura e uso compulsivo da droga, mesmo com o usuário ciente das consequências negativas para saúde (Volkow, 2006). A dependência do tabaco é revelada por estimativas. Nos Estados Unidos, 80% dos fumantes regulares desejam parar de fumar, desses apenas 35% tentam de fato e menos de 5% são bem-sucedidos e abandonam o tabaco sem ajuda especializada (Planeta & Cruz, 2005).

O mecanismo de dependência de todas as drogas inclui a ativação da via da recompensa - o sistema dopaminérgico meso-corticolímbico, originado da área tegumentar ventral, com projeções mais notáveis para o núcleo accumbens e o córtex pré-frontal (Lüscher & Ungless, 2006). Nicotina aumenta a atividade dos neurônios na área tegumentar ventral e facilita a liberação de dopamina no sistema (Benowitz, 1996). Esse efeito é decorrente da interação da nicotina com os receptores colinérgicos nicotínicos (nAChR) localizados nos corpos celulares e terminais dos neurônios dopaminérgicos da área tegumentar ventral (Di Chiara, 2000).

A ativação da via dopaminérgica é responsável pelo efeito reforçador positivo, que inclui relaxamento, redução do estresse, aumento do estado de vigília, melhora da função cognitiva, modulação do humor e perda

de peso. O efeito reforçador negativo refere-se aos sintomas de retirada da nicotina, que inclui nervosismo, irritabilidade, ansiedade, concentração e função cognitiva prejudicadas, além do ganho de peso devido ao aumento do apetite (Benowitz, 1996).

Alguns fumantes revelam que fumar ajuda a aliviar o estresse e a depressão. Os efeitos neuroquímicos da nicotina incluem a liberação de dopamina, noradrenalina e serotonina, semelhantes aos efeitos de alguns antidepressivos (Jones & Benowitz, 2002). Muitos pacientes que fizeram uso de cigarro por um longo período apresentam um severo quadro de depressão quando tentam parar de fumar, agravando ainda mais o ato de parar de fumar (Volkow, 2006).

A nicotina também inibe a enzima monoamino oxidase (MAO) A e B em humanos, enzima responsável pela degradação da dopamina, consequentemente aumentando os níveis de dopamina em fumantes, contribuindo para o aumento dos efeitos reforçadores da nicotina (Fowler et al., 1996).

Genética do tabagismo

Adição de nicotina envolve múltiplos fatores genéticos e ambientais. Estudos com gêmeos mostraram que fatores genéticos parecem ser mais importantes do que fatores ambientais na iniciação ao tabagismo e desenvolvimento de dependência (Jones & Benowitz, 2002).

A dopamina apresenta cinco receptores diferentes (DRD₁, DRD₂, DRD₃, DRD₄ e DRD₅), entre eles o D₂-símile é o mais investigado por sua relação com outros comportamentos aditivos, como uso de drogas lícitas ou ilícitas, jogo compulsivo, obesidade, e pelos efeitos liberadores deste neurotransmissor pela nicotina (Lerman et al., 2002). O polimorfismo nos alelos DRD₂ é mais comum entre fumantes do que entre não fumantes, estando geralmente associado a indivíduos com defeito na regulação da dopamina, necessitando de nicotina para a liberação de quantidades de neurotransmissores suficientes para produzir a sensação de prazer. Indivíduos com essas

características genéticas apresentam uma menor quantidade de receptores dopaminérgicos, começam a fumar mais precocemente, utilizam uma maior quantidade de cigarros por dia e apresentam maior dificuldade em parar de fumar (Chatkin, 2006).

Estudos mostram que polimorfismos ligados ao transporte de dopamina estão diretamente relacionados ao comportamento de fumantes em relação à quantidade de cigarro consumido. O genótipo SLC6A3 é o responsável pela codificação da proteína transportadora de dopamina na fenda sináptica, indivíduos com o polimorfismo SLC6A3-9 apresentam menor predisposição a tornarem-se fumantes, consomem menos tabaco e apresentam maior facilidade em deixar de fumar (Lerman et al., 2002).

O metabolismo da nicotina também apresenta variação genética que influencia no comportamento de indivíduos que desejam parar de fumar. A principal enzima responsável pela metabolização da nicotina a cotinina é a CYP2A6, enzima hepática constituinte do sistema citocromo P450. O polimorfismo no gene CYP2A6 está associado à metabolização lenta da nicotina, tendo como consequência efeitos adversos mais prolongados e mais intensos, devido à concentração plasmática da nicotina manter-se alta por mais tempo (Jones & Benowitz, 2002).

Efeitos sistêmicos da nicotina

No Brasil, onde um terço da população adulta é fumante, compreendendo aproximadamente 11 milhões de mulheres e 16 milhões de homens, a maioria na faixa etária dos 20 aos 40 anos, as estimativas mostram que o tabagismo é responsável por 200 mil mortes por ano (Instituto Nacional do Câncer, 2003).

Nicotina afeta a função cardiovascular através da estimulação via sistema nervoso autônomo simpático. Nicotina também estimula a liberação de catecolaminas pela medula adrenal, contribuindo para os efeitos cardiovasculares. Estimulação simpática resulta em taquicardia, débito cardíaco e pressão arterial aumentados. O fluxo sanguíneo de

vários leitos vasculares são diferencialmente afetados, com constricção nos vasos sanguíneos da pele e dilatação nos vasos sanguíneos da musculatura esquelética (Benowitz, 1996).

Trombose é um importante mecanismo de evento cardíaco induzido pelo tabagismo, particularmente via agregação plaquetária (Pfueller et al., 1988). Estudos experimentais realizados com cães mostraram que altas doses de nicotina intravenosa induzem agregação plaquetária (Folts et al., 1992), sendo o tromboxano A₂ o principal mediador sintetizado pelas plaquetas (Wennmalm et al., 1991). Nicotina ao se ligar a receptores nicotínicos da acetilcolina (nAChR) presentes em células endoteliais, estimula a síntese de moléculas angiogênicas envolvidas na proliferação endotelial, contribuindo para a aterogênese e disfunções vasculares em fumantes (Jain, 2001).

O cigarro contém mais de quatro mil substâncias químicas, dentre elas diversas apresentam potencial cancerígeno conhecido, como o alcatrão, benzeno e arsênico (Rang et al., 2004). A taxa de mortalidade por câncer é duas vezes maior em fumantes do que em não-fumantes, sendo 4 vezes maior em fumantes compulsivos. O tabagismo é responsável por 90% dos casos de câncer de pulmão, o tipo de câncer mais letal para homens e mulheres fumantes. Outros tipos de câncer estão diretamente relacionados ao fumo como câncer de boca, faringe, laringe, esôfago, estômago, pâncreas, rim, uretér e bexiga (Volkow, 2006).

Além do câncer de pulmão, o tabagismo está associado a diversas outras doenças pulmonares, tais como bronquite crônica, enfisema e exacerbação dos casos de asma em adultos e crianças. Mais de 90% de todas as mortes por doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) são atribuídas ao tabagismo, sendo que além da nicotina, o alcatrão e outros constituintes irritantes são também responsáveis por esses efeitos (Volkow, 2006). Além disso, o tabagismo está associado a redução da enzima α_1 -antitripsina, antielastase presente no pulmão, com conseqüente aumento da elastase devido a maior

quantidade de leucócitos polimorfonucleares promovendo uma lesão elástica nos alvéolos, produzindo assim um quadro de enfisema pulmonar (Robbins, 2005).

Estudos revelam que fumantes ativos e passivos apresentam um risco maior de desenvolverem intolerância a glicose, mostrando uma forte associação entre tabagismo e diabetes (Houston et al., 2006). Nicotina também está relacionada ao aumento dos níveis plasmáticos de ACTH e cortisol, sendo o seu acúmulo responsável por efeitos na modulação do humor e desenvolvimento de osteoporose. Nicotina pode atuar liberando beta endorfinas, responsáveis pela sensação relaxante logo após o ato de fumar (Benowitz, 1996).

O tabagismo influencia também nos processos metabólicos, pois fumantes geralmente pesam 4 kg a menos que não-fumantes; alterações essas resultantes de um aumento da taxa metabólica concomitante a uma supressão do apetite. Nicotina ao promover a liberação de catecolaminas induz lipólise e aumenta a concentração de ácidos graxos livres no plasma, promovendo uma maior síntese de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e reduzindo as de alta densidade (HDL), contribuindo no desenvolvimento de trombose (Benowitz, 1996).

O tabagismo também está associado à redução da fertilidade em homens e alterações na habilidade do espermatozóide ligar-se ao óvulo. Estudo realizado com 18 homens que fumavam regularmente quatro cigarros por dia por mais de dois anos, mostraram uma grande redução da função normal dos espermatozoides, diminuindo a capacidade de fertilização. Estudo com mulheres fumantes também demonstraram uma forte relação entre tabagismo e alterações reprodutivas, inclusive na precipitação de menopausa (Reinberg, 2006).

Estimativas revelam que 18% das gestantes fumam nos Estados Unidos (Volkow, 2006). O fumo durante a gravidez está associado a alterações como prematuridade, baixo peso ao nascer, alterações placentárias e, após o nascimento, a alterações do sistema respiratório e do desenvolvimento neurológico da criança

(Müller et al., 2002). Nicotina está envolvida com o aumento da resistência vascular placentária, com redução do fluxo sanguíneo uterino, interferindo na oferta de oxigênio através da placenta e, conseqüentemente, contribuindo para um maior risco de morbidade perinatal (Xiao et al., 2007). Além disso, estudos revelam também que o fumo durante a gravidez produz alterações psicológicas em crianças expostas ao tabaco, como distúrbio de hiperatividade/déficit de atenção (ADHD), comportamento agressivo, atraso escolar e uma maior tendência ao abuso de substâncias (King, 2007).

Terapia de reposição da nicotina

A terapia de reposição da nicotina (TRN) consiste no tratamento de primeira linha para auxiliar os fumantes a abandonar o vício, aliviando a síndrome de retirada física e psicológica. Esse tratamento pode ser aplicado por qualquer profissional de saúde em pacientes que fumam mais de dez cigarros por dia, principalmente por ser um tratamento seguro e menos dispendioso (Marques et al., 2001).

A TRN reduz o desconforto da retirada da nicotina, mantendo os níveis de nicotina relativamente estáveis no cérebro e facilitando a dessensibilização dos receptores nicotínicos (Jones & Benowitz, 2002). Esse tratamento apresenta quatro formas de apresentação do produto com nicotina: a goma de mascar, o sistema transdérmico, o *spray* nasal e o vaporizador oral. No Brasil estão disponíveis apenas a goma de mascar e o adesivo transdérmico. Essas preparações são contra-indicadas para mulheres grávidas, para menores de 18 anos e para portadores de doenças cardiovasculares instáveis, como infarto do miocárdio recente, angina instável ou determinadas arritmias (marques et al., 2001). Os principais efeitos colaterais consistem em náusea, cólicas gastrintestinais, tosse, insônia e dores musculares (Jones & Benowitz, 2002).

O sistema de nicotina transdérmica apresenta adesivos disponíveis de 7 mg, 14 mg e 21 mg, trocados a cada 16 ou 24 horas. Essa

forma de reposição é a mais indicada, pois apresenta um início de liberação lenta que se mantém constante ao longo do dia, reduzindo os efeitos colaterais. O tratamento recomendado consiste de doze semanas, sendo as primeiras quatro semanas com o adesivo de 21 mg, reduzindo gradualmente para os de 14 mg e 7 mg nas semanas restantes (Benowitz, 1996).

A goma de mascar contém 2 mg de nicotina ativa por unidade, sendo a média de consumo de aproximadamente 10 gomas por dia. Os principais efeitos colaterais são irritações na língua e na cavidade oral (Marques et al., 2001). O tratamento recomendado é de um tablete de goma a cada 1 ou 2 horas por 4 semanas, aumentando-se esse intervalo nas semanas seguintes até a total retirada em 3 meses. A absorção bucal é lenta e ocorre em meio preferencialmente básico, por isso deve se evitar a ingestão de bebidas e alimentos ácidos 15 minutos antes da mastigação (Benowitz, 1996).

A administração de outras substâncias, como antidepressivos, ou o tratamento com duas formas de apresentações diferentes da nicotina, mostrou uma melhor eficácia no tratamento da dependência para fumantes compulsivos (Jones & Benowitz, 2002).

Outras terapias recomendadas

A bupropiona é um antidepressivo muito utilizado no Brasil para o tratamento da dependência ao tabagismo, consistindo num tratamento de primeira linha (Marques et al., 2001). O mecanismo de ação desse fármaco envolve a inibição da recaptção de noradrenalina e dopamina, aumentando a atividade dopaminérgica no núcleo accumbens e, conseqüentemente, diminuindo a vontade de fumar e os sintomas da síndrome de abstinência (Benowitz, 1996).

A bupropiona é indicada para adultos que consomem 15 cigarros ou mais por dia e principalmente para fumantes com depressão. A bupropiona é administrada a pacientes uma semana antes da cessação, sendo a dose inicial de 150 mg por dia até o terceiro dia, passando para 300 mg por 7 a 12 semanas. As principais

contra-indicações são: condições que impliquem risco de convulsões, traumatismo cranioencefálico, retirada recente de álcool, transtorno bulímico ou anorexia nervosa, uso concomitante de inibidores da monoaminoxidase. Estudos mostram também resultados bastante favoráveis de redução dos sintomas de abstinência quando se faz o tratamento de bupropiona mais a terapia de reposição da nicotina (Marques et al., 2001).

A nortriptilina é um antidepressivo bastante utilizado como tratamento de segunda linha, porém, a sua efetividade tem sido comparada a bupropiona³², pois também inibe a recaptção de noradrenalina e dopamina na pré-sinapse, aumentando sua concentração na fenda sináptica. O tratamento deve ser iniciado com um comprimido de 25 mg, e a dose deve ser aumentada em 25 mg a cada 2 dias. Deva-se aguardar 4 semanas até que se atinjam níveis plasmáticos constantes. Só então se deve parar de fumar (Hall et al., 1998). A nortriptilina mostrou-se eficaz através de estudos clínicos como tratamento alternativo ao tabagismo, apesar dos seguintes efeitos colaterais: boca seca, tremores, visão turva e sedação; porém, tem menos efeitos anticolinérgicos se comparada aos outros tricíclicos, além de um menor risco de provocar convulsões e ainda possui um custo mais acessível que a bupropiona (Da Costa et al., 2002).

A clonidina, um agonista do receptor α_2 -adrenérgico pré-sináptico, que quando ativado reduz a liberação de noradrenalina (Rang et al., 2004), atenuando os efeitos da abstinência, como ansiedade e irritabilidade. A

clonidina tem sido utilizada na dose de 0,1 mg até 0,75 mg ao dia (Marques et al., 2001), atualmente, muito pouco utilizada devido aos efeitos colaterais como boca seca, hipotensão ortostática e sedação, além do que a suspensão abrupta pode induzir quadros de crises hipertensivas (Jones & Benowitz, 2002). Estudos clínicos com a clonidina para o tratamento do tabagismo mostraram redução da dependência ao cigarro em fumantes regulares (Siu & Tyndale, 2007), porém, devido aos efeitos adversos, ela só é utilizada em indivíduos que não podem ou não desejam se submeter à terapia de reposição da nicotina, bupropiona ou nortriptilina (Roddy, 2004).

Conclusões

A nicotina, assim como as demais drogas de abuso é um reforçador positivo e induz sensibilização comportamental que é mediada por suas ações agudas no sistema dopaminérgico mesolímbico, devido à exposição prolongada a droga. Além disso, a nicotina exerce ações específicas sobre outros sistemas neurotransmissores, que dão origem a síndrome de abstinência.

O tabagismo também está associado a um aumento no desenvolvimento de uma série de patologias, como câncer, doenças coronárias, pulmonares, dentre outras. A nicotina é responsável direta ou indiretamente por milhões de mortes anualmente no mundo, sendo um problema preocupante visto que é uma droga lícita comercializada em todo o mundo e com tendência ao aumento do mercado de consumo.

Abstract

This paper will review the pharmacology of nicotine as related to the use and potential health hazards of tobacco. Modern research shows that nicotine acts on the brain to produce a number of effects. Specifically, its addictive nature has been found to show that nicotine activates reward pathways- the circuitry within the brain that regulates feelings of pleasure and euphoria. The investigations includes of nicotine's roll in controlling cigarette smoking and the use of other forms of tobacco; individual variability in psychological and neuroendocrines responses to nicotine; the genetics and physiologic pathways of nicotine metabolism and the pharmacologic activity of nicotine metabolites and innovative therapy approaches to smoking cessation.

Key-words: nicotine; smoking; pharmacology; addiction.

Bibliografia

1. BENOWITZ NL. Pharmacology of nicotine: Addiction and Therapeutics. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 36: 597-613, 1996.
2. BENOWITZ NL; PORCHET H; SHEINER L; JACOB P. Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: comparison with cigarettes and nicotine gum. Clin. Pharmacol. Ther. 44(1): 23-8, 1998.
3. CHATKIN, JM. A influência da genética na dependência tabágica e o papel da farmacogenética no tratamento do tabagismo. J. Bras. Pneumol. 32(6); 573-9, 2006.
4. CORDERO-ERAUSKIN M, MARUBIO LM, CLINK R, CHANGEUX J-P. Nicotinic receptor function: new perspectives from knockout mice. Trends Pharmacol. Sci. 21: 211-217, 2000.
5. DA COSTA, C.L.; YOUNES, R.N.; LOURENÇO, M.T. Stopping smoking: a prospective, randomized, double-blind study comparing Nortriptyline to placebo. Chest 122: 403-8, 2002.
6. DI CHIARA G- Role of Dopamine in the Behavioural Actions of Nicotine Related to Addiction. Eur. J. Pharmacol. 30: 393(1-3): 295-314, 2000.
7. FOLTS JD & BONEBRAKE FC. The effects of cigarette smoke and nicotine on platelet thrombus formation in stenosed dog coronary arteries: inhibition with phentolamine. Circulation 65: 465-69, 1982.
8. FOWLER, JS; VOLKOW, ND; WANG GJ. Brain monoamine oxidase A inhibition in cigarette smokers. Proc. Natl Acad. Sci. USA; 93: 14065-14069, 1996.
9. GOODMAN & GILMAN. As bases farmacológicas da terapêutica/editores responsáveis: Joel G. Hardman, Lee E. Limbird; editor-consultor, Alfred Goodman Gilman; [tradução da 10ª. ed. Original, Carla de Mello Vorsatz.. et al.; revisão técnica, Almir Lourenço da Fonseca.]. - McGraw-Hill, Rio de Janeiro, 2005.
10. HALL SM, REUS VI, MUÑOZ RF, et al. Nortriptyline and Cognitive-Behavioral Therapy in the Treatment of Cigarette Smoking. Arch. Gen. Psychiatry. 55: 683-690, 1998.
11. HENNINGFIELD JE; STAPLETON JM; BENOWITZ NL; GRAYSON RF; LONDON ED. Higher levels of nicotine in arterial than in venous blood after cigarette smoking. Drug Alcohol Depend. 33: 23-29, 1993.
12. HOUSTON, TK; PERSON, SD; PLETCHER, MJ; LIU, K; IRIBARREN; KIEFE, CI. Active and passive smoking and development of glucose intolerance. British Medical Journal, 332(7549): 1064-9, 2006.
13. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER - O controle do Tabagismo no Brasil/ Disponível em: www.inca.gov.br/prevenção/tabagismo/control_e_br.html. Acesso em 19/10/2003.
14. JAIN, RK. Clearing the smoke on nicotine and angiogenesis. Nature Medicine, 7(7): 775-776, 2001.
15. JONES, RT & BENOWITZ, NL. Therapeutics for nicotine addiction. Neuropsychopharmacology: The fifth generation of progress. Chapter 107, 1533-1543, 2002.
16. KING, W. Secondhand smoke may affect brain of fetus. Seattle Times, 2007.
17. KOOB GF; LE MOAL M. Drug Addiction, Dysregulation of Reward, and Allostasis. Neuropsychopharmacology 24(2): 97-129, 2001.
18. LERMAN C, CAPORASO NE, AUDRAIN J. Evidence suggesting the role of specific genetic factors in cigarette smoking. Health Psychol, 18; 14-20; 2002.
19. LONGENECKER GL. Drogas: ações e reações. São Paulo. Market Books, 2002.
20. LÜSCHER C; UNGLESS MA. The mechanistic classification of addictive drugs. PLOS Medicine, 3(11): 2005-2010, 2006.
21. MARQUES, ACPR; CAMPANA, A; GIGLIOTTI, AP; LOURENÇO, MTC; MONTEZUMA, PF; LARANJEIRA, R. Consenso sobre o tratamento da dependência de nicotina. Rev. Bras. Psiquiatr. 23(4), 200-214, 2001.
22. MÜLER, JS; ANTUNES, M; BEHLE, I; TEXEIRA, L; ZIELINSKY. Efeitos agudos do fumo sobre a hemodinâmica da circulação feto-materno-placentária. Arq. Bras. Cardiol., 78(2), 148-51, 2002.

23. PFUELLER SL, BURNS P, MAK K, FIRKIN BG. Effects of nicotine on platelet function. *Haemostasis* 18; 163-69, 1988.
24. PICCIOTTO MR; CALDERONE BJ; KING SL; ZACHARIOU V- Nicotine Receptors in Brain: Links between Molecular Biology and Behavior. *Neuropsychopharmacology* 22: 451-64,2000.
25. PLANETA, CS & CRUZ, FC. Bases neurofisiológicas da dependência do tabaco. *Ver. Psiq. Clin.* 32 (5); 251-258, 2005.
26. RANG HP, DALE MM, RITTER JM, MOORE PK. *Farmacologia*. Tradução da 5ª edição. Tradutores: Patrícia Lydie Voeux; Antônio José Magalhães da Silva Moreira. Rio de Janeiro. Elsevier, 2004.
27. REINBERG, S. Smoking reduces a man's fertility. *HealthDay*, 2006.
28. ROBBINS, C. *Patologia: Bases patológicas das doenças*. 7ª Edição. Rio de Janeiro. Elsevier, 1504p. 2005.
29. RODDY E. Bupropion and other no-nicotine pharmacotherapies. *BMJ*. 328: 509-511, 2004.
30. SIU ECK & TYNDALE, RF. Non-nicotinic therapies for smoking cessation. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 47:541-564, 2007.
31. STOLERMAN IP & JARVIS MJ. The Scientific Case that Nicotine Is Addictive. *Psychopharmacology* 117: 2-10, 1995.
32. VALLE LBS; OLIVEIRA-FILHO RM; DELUCIA R; OGA S. *Farmacologia Integrada*, 3ª edição, Rio de Janeiro, Editora Revinter, 2007
33. VOLKOW, ND. *Tabacco Addiction*. National Institute on Drug - Abuse Research Report Series 06; 4342, 2006.
34. WENNMALM A, BENTHIN G, GRANSTROM EF, PERSSON L, PETERSON A, WINELL S. Relation between tobacco use and urinary excretion of thromboxane A₂ and prostacyclin metabolites in young men. *Circulation* 83: 1698-704, 1991.
35. WISE RA & BOZARTH MA. A Psychomotor Stimulant Theory of Addiction. *Psychol. Rev.* 94: 469-92, 1987.
36. XIAO, D; HUANG, X; YANG, S; ZHANG, L. Direct effects of nicotine on contractility of the uterine artery in pregnancy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2007.