

LILIAN IGNÊZ MONTANARI TORETTA

**EFEITO AGUDO DA ASSOCIAÇÃO DE BUPROPIONA E
DE NICOTINA TRANSDÉRMICA SOBRE A PRESSÃO
ARTERIAL E A FREQUÊNCIA CARDÍACA EM
TABAGISTAS DE GRAU MODERADO**

200505340

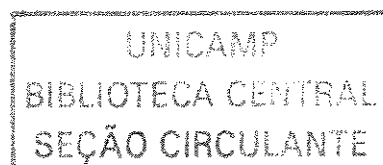
Este exemplar corresponde à versão final da Dissertação de Mestrado, apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas - UNICAMP, para obtenção do Título de Mestre em Farmacologia da Farmacêutica - Lilian Ignêz Montanari Toretta.

Campinas, 20 de agosto de 2004.

Prof. Dr. Heitor Moreno Júnior
- Orientador -

CAMPINAS

2004



LILIAN IGNÊZ MONTANARI TORETTA

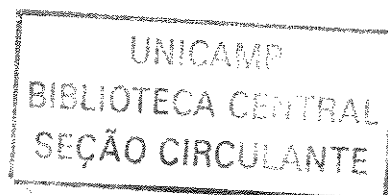
**EFEITO AGUDO DA ASSOCIAÇÃO DE BUPROPIONA E
DE NICOTINA TRANSDÉRMICA SOBRE A PRESSÃO
ARTERIAL E A FREQUÊNCIA CARDÍACA EM
TABAGISTAS DE GRAU MODERADO**

*Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do título de Mestre
em Farmacologia*

ORIENTADOR: Prof. Dr. Heitor Moreno Júnior

CAMPINAS

2004



**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

T631e Toretta, Lilian Ignêz Montanari
 Efeito agudo da associação de bupropiona e de nicotina transdérmica
 sobre a pressão arterial e a frequência cardíaca em tabagistas de grau
 moderado / Lilian Ignêz Montanari Toretta. Campinas, SP : [s.n.],
 2004.

Orientador : Heitor Moreno Júnior
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Endotélio. 2. Hipertensão. 3. Fumo. 4. Farmacologia
cardiovascular. I. Heitor Moreno Júnior. II. Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

UNIDADE <u>BC</u>	
Nº CHAMADA <u>T631e</u>	
V <u> </u> EX <u> </u>	
TOMBO BC/ <u>62220</u>	
PROC. <u>16-86-05</u>	
C ☐	D ☒
PREÇO <u>11,00</u>	
DATA <u>23/02/05</u>	
Nº CPD <u> </u>	

Bib. d: 3416/0



Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador:

Prof. Dr. Heitor Moreno Júnior

Membros:

Prof. Dr. Heitor Moreno Júnior

Prof. Dr. Otávio Rizzi Coelho

Profa. Dra. Fernanda Marciano Consolim Colombo

Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 20/08/2004

DEDICATÓRIA

*À minha mãe Ignêz e ao meu esposo Ricardo,
pelo carinho, apoio e compreensão incondicionais*

AGRADECIMENTOS

Ao orientador, Prof. Dr. Heitor Moreno Júnior, pela oportunidade, orientação e paciência.

Ao CNPq, pela concessão da bolsa de mestrado.

Ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, por ter possibilitado a execução deste.

Ao Departamento de Estatística da FCM, em especial à Andréa e ao Helymar.

Aos funcionários da Biblioteca da FCM, em especial à Cleusa e à Sandra.

Aos amigos do Laboratório de Farmacologia Cardiovascular, em especial à Patrícia e à Themys. Mas também ao Juan, ao Adilson, ao Joaquim, ao Márcio e à Deise, pelas sugestões e atenção.

Aos amigos do Departamento de Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, em especial ao Wanderley.

Aos amigos do Setor de Hipertensão do Hospital de Clínicas da Unicamp, pelo apoio no desenvolvimento deste trabalho, em especial à Ana e à Lucimara.

Aos amigos do Setor SAME do Hospital de Clínicas.

Aos voluntários, que pacientemente contribuíram de forma inestimável para a realização deste.

Aos grandes incentivadores desta jornada: Dr. Celso Amodeo e Dra. Yoko O. Franco.

A minha família, pelo apoio e compreensão.

A Deus, pelo conforto nos momentos difíceis e de incertezas, pela oportunidade de transformar o sonho em realidade, pela firmeza de caráter, pela chance de aprender e crescer perante as dificuldades, pelo apoio em minha caminhada, quando alguns não queriam que eu caminhasse, e, enfim, por tornar-me a pessoa que sou.

E a todos aqueles que de alguma maneira contribuíram para a realização desta tese e não estão aqui mencionados.

*Viva como se fosse morrer amanhã
e aprenda como se fosse viver para sempre*

Mahatma Gandhi (1869-1948)

	<i>Pág.</i>
RESUMO.....	<i>xxvii</i>
ABSTRACT.....	<i>xxxí</i>
1 - INTRODUÇÃO.....	35
1.1 - Tabagismo.....	37
1.1.1 - Da origem à epidemia.....	37
1.1.2 - Constituintes da fumaça do cigarro.....	39
1.1.3 - Características químicas e farmacocinéticas da nicotina.....	39
1.1.4 - Neurofarmacologia da nicotina.....	41
1.1.5 - Dependência à nicotina.....	43
1.1.6 - Síndrome de abstinência à nicotina.....	44
1.1.7 - Efeitos endoteliais e cardiovasculares da nicotina.....	45
1.2 - Métodos de cessação do hábito de fumar.....	46
1.2.1 - Terapia Cognitivo-comportamental.....	46
1.2.2 - Farmacoterapia.....	47
1.2.2.1 - Sistemas transdérmicos de liberação de nicotina....	47
1.2.2.2 - Bupropiona.....	49
1.2.2.2.1 - Características químicas e farmacocinéticas.....	49
1.2.2.2.2 - Propriedades farmacológicas.....	50
1.2.2.2.3 - Efeitos adversos e tóxicos.....	52
1.2.2.3 - Associação de bupropiona e nicotina transdérmica.	53

1.3 - Métodos não-invasivos de medida de pressão arterial.....	54
1.3.1 - Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA).....	54
1.3.2 - Monitorização contínua da pressão arterial (Finapres).....	58
2 - OBJETIVOS.....	61
3 - CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	65
3.1 - Comitê de Ética em Pesquisa.....	67
3.2 - Seleção de voluntários.....	67
3.3 - Consentimento dos voluntários.....	69
3.4 - Exames laboratoriais complementares.....	69
3.5 - Protocolo de pesquisa.....	70
3.6 - Monitorização não-invasiva da pressão arterial.....	72
3.7 - Drogas utilizadas.....	73
3.8 - Análise estatística.....	74
4 -RESULTADOS.....	77
4.1 - Análise da amostra.....	79
4.2 - Análise da variação da PA pelos sistemas não-invasivos Finapres e MAPA.....	80
4.3 - Características técnicas dos exames de MAPA realizados.....	87
4.4 - Análise da variação da PA no período de 24 horas pela MAPA.....	87
5 - DISCUSSÃO.....	89
6 - CONCLUSÃO.....	99
7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	103
8 - OBRAS CONSULTADAS.....	123
9 - ANEXOS.....	129

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	análise de variância
BPM	batimentos por minuto
DP	desvio- padrão
ECG	eletrocardiograma
EPM	erro- padrão da média
FC	freqüência cardíaca
H	hora
HDL	lipoproteína de alta densidade
LDL	lipoproteína de baixa densidade
MAPA	monitorização ambulatorial da pressão arterial
NO	óxido nítrico
NO²⁻ / NO³⁻	nitritos/ nitratos
P	significância estatística
PAD	pressão arterial diastólica
PAM	pressão arterial média
PAS	pressão arterial sistólica
SNC	sistema nervoso central
TXA₂	tromboxane A ₂
TXB₂	tromboxane B ₂
VLDL	lipoproteína de muito baixa densidade

LISTA DE TABELAS

Pág.

Tabela 1 - Sinais e sintomas de abstinência à nicotina..... **44**

Tabela 2 - Valores de Normalidade para a MAPA..... **55**

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 - <i>Nicotiana tabacum</i>.....	37
Figura 2 - Estrutura química da nicotina.....	40
Figura 3 - Estrutura química da bupropiona e de seus metabólitos.....	50
Figura 4 - Equipamento de Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial (MAPA).....	57
Figura 5 - Manguito digital do Finapres.....	59
Figura 6 - Monitor do Finapres.....	60
Figura 7 - Comportamentos da PA e da FC, avaliados por Finapres no período de 10 horas.....	85
Figura 8 - Comportamentos da PA e da FC avaliados pela MAPA no período de 24 horas.....	86

LISTA DE QUADROS

Pág.

Quadro 1 - Características gerais da amostra.....	79
Quadro 2 - Resultados dos exames complementares.....	80
Quadro 3 - Características técnicas dos exames da MAPA realizados.....	87



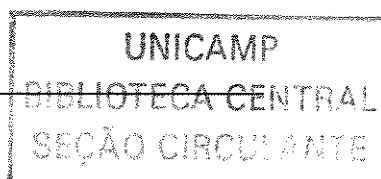
RESUMO

Avaliou-se o comportamento da pressão arterial (PA) e da frequência cardíaca (FC) durante a interrupção do ato de fumar, por meio dos sistemas Finapres (bat/bat) e MAPA (Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial), em fumantes de grau moderado, após sete dias de tratamento com bupropiona, isolada ou associada à nicotina de liberação transdérmica.

Estudou-se seis tabagistas sadios de grau moderado (4mulheres/2 homens; >15 cigarros/dia), normotensos, média de 36 ± 9 anos de idade (média $\pm$ DP). Os indivíduos tiveram a PA sistólica (PAS), diastólica (PAD), média (PAM) e a FC monitoradas por meio do sistema Finapres por 10 horas, imediatamente após a interrupção do ato de fumar. Todos os voluntários participaram de cinco protocolos distintos: Controle (C): não utilizaram medicamento; Placebo (PL): utilizaram placebo durante sete dias; Bupropiona (BUP): utilizaram bupropiona (150 mg) por seis dias e 300 mg no sétimo dia; Nicotina transdérmica (NT): utilizaram nicotina de liberação transdérmica (21 mg) por sete dias; Bupropiona + nicotina transdérmica (BUP + NT): utilizaram nicotina de liberação transdérmica (21 mg) por sete dias e bupropiona (150 mg) por seis dias e 300 mg no sétimo dia. Concomitantemente, os voluntários foram submetidos à MAPA por 24 horas, equipamento SpaceLabs.

Todos os parâmetros da PA monitorados neste estudo foram estatisticamente significantes ($P < 0.05$) nos grupos BUP, NT e BUP + NT, comparados ao C e PL, quando mensurados pelo Finapres. As maiores elevações da pressão arterial média utilizando-se bupropiona, nicotina transdérmica e ambas em associação comparadas ao grupo Controle foram, respectivamente: de 81 ± 2.1 para 95 ± 4.1 mmHg (14 ± 4.6 mmHg; $P = 0.0370$); de 84 ± 1.8 para 96 ± 2.7 mmHg (12 ± 3.5 mmHg; $P = 0.0064$), e de 85 ± 1.0 para 98 ± 2.8 mmHg (13 ± 3 mmHg; $P = 0.0086$). A FC elevou-se de forma transitória em todos os grupos, não acompanhando o comportamento da PA. Não foram observadas alterações significativas na PA e FC durante avaliação pela MAPA.

Os resultados deste estudo indicam que a bupropiona, associada ou não à nicotina de liberação transdérmica, eleva a PA em tabagistas de grau moderado após interrupção do ato de fumar, não promovendo adição ou potencialização deste efeito quando associada à nicotina de liberação transdérmica.





ABSTRACT

The purpose of this study was to evaluate the changes in arterial blood pressure (BP) and heart rate (HR) during smoking abstinence, as measured by Finapres (beat/beat) and ABPM (Ambulatory Blood Pressure Monitoring) devices, in moderate smokers after 7 days of treatment with bupropion alone, or bupropion combined with transdermal nicotine.

Six healthy, normotensive, moderate smokers (4 women/2 men; >15 cigarettes/day), with a mean 36 ± 9 years old (mean $\pm$ SD) were studied. The subjects were evaluated randomly on five occasions and their systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), mean arterial blood pressure (AMP) and HT were measured by Finapres for 10 h, immediately after smoking interruption. All of the participated on five protocols: Control (C) - no drugs, Placebo (PL) - placebo for seven days, Bupropion group (BUP) -150 mg bupropion for six days and 300 mg bupropion on the seventh day, Transdermal nicotine group (TN) - nicotine patch (21 mg) for seven days; and Bupropion plus nicotine (BUP+TN) - nicotine patch (21 mg) for seven days and 150 mg bupropion for six days, with 300 mg on the seventh day. Concomitantly, the subjects were also for 24 h by ABPM, using a SpaceLabs device.

All of blood pressure parameters monitored in this study shown significant statistical differences ($P < 0.05$) in the BUP, TN and BUP+TN groups compared to the control, when measured by Finapres. The greatest increases in the mean arterial blood pressure using bupropion, a nicotine patch, and both in association compared to the control group were, respectively: from 81 ± 2.1 to 95 ± 4.1 mmHg (14 ± 4.6 mmHg; $P = 0.0370$), from 84 ± 1.8 to 96 ± 2.7 mmHg (12 ± 3.5 mmHg; $P = 0.0064$), and from 85 ± 1.0 to 98 ± 2.8 mmHg (13 ± 3 mmHg; $P = 0.0086$). No important change from baseline heart rate was noted in all of the groups. No significant differences were seen in the blood pressure or heart rate during the 24-h ABPM.

These findings indicate that in moderate smokers bupropion associated or not with transdermal nicotine caused an elevation in all blood pressure parameters monitored after acute smoking interruption.



1 - INTRODUÇÃO

1.1 - TABAGISMO

1.1.1 - Da origem à epidemia

O uso do tabaco surgiu aproximadamente há cinco mil anos, primeiro na China e depois nas sociedades indígenas da América Central, em rituais mágico-religiosos (SCHUCKIT, 1991). A planta, cientificamente chamada *Nicotiana tabacum*, chegou ao Brasil provavelmente pela migração de tribos tupis-guaranis, que fumavam o tabaco em charutos como estimulante para vencer a fome e o cansaço (SCHUCKIT, 1991).

Quando os portugueses aqui desembarcaram, tomaram conhecimento do tabaco pelo contato com os índios. A partir do século XVI, o seu uso disseminou-se pela Europa, introduzido por Jean Nicot, diplomata francês vindo de Portugal, com o intuito de curar as enxaquecas de Catarina de Médici, rainha de França (SLADE, 1992).

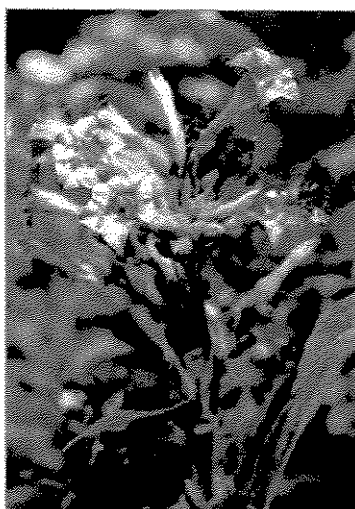


Figura 1 - *Nicotiana tabacum*

A nicotina foi isolada da folha do tabaco por Posselt e Reiman em 1828 (BENOWITZ, 1992; FIORE, 1992). Em meados do século XX, iniciou-se sua industrialização e espalhou-se de forma epidêmica pelo mundo sob a forma de

cigarro. A partir de 1960, surgiram os primeiros relatórios médicos que relacionavam o cigarro ao adoecimento de fumantes e não-fumantes e, o tabagismo, desde então, passou a ser encarado como uma dependência à nicotina (SLADE, 1992).

O tabagismo é considerado a maior causa evitável de doenças e mortes prematuras da história da humanidade (WILHELMSSEN, 1988; BRASIL, 1996). Segundo a AMERICAN THORACIC SOCIETY (1996) e a AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (1996), um indivíduo de idade até 25 anos que fuma número maior ou igual a 20 cigarros por dia (fumante pesado), pode esperar uma perda de 25% na sua expectativa de vida, se comparado com a média de não-fumantes. Os fumantes que páram de fumar antes dos 50 anos de idade diminuem em 50% o seu risco de mortalidade nos próximos 15 anos, se comparados àqueles que continuam a fumar.

Em todo o mundo, cerca de 1,2 bilhão de pessoas fumam (McCRADY e EPSTEIN, 1999), o que representa aproximadamente um terço da população adulta mundial (AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1996), e a metade deles, se permanecer fumando, morrerá prematuramente (PETO et al., 1992). Estima-se que 15% de todos os tipos de câncer sejam atribuíveis ao fumo (KUPER et al., 2002), sendo o mais comum, o câncer pulmonar, ocorrendo a cada três milhões de cigarros fumados (PROCTOR, 2001).

O Brasil possui cerca de 35 milhões de fumantes (MARQUES et al., 2001). Cerca de 92% dos fumantes têm consciência de que o ato de fumar é nocivo à saúde. Desses, 70% desejam parar de fumar, mas poucos (5-10%) conseguem sem ajuda profissional e utilização de medicamentos (LARANJEIRA e GIGLIOTTI, 2000; JAIN, 2003). Entre os fumantes que já tentaram parar de usar o tabaco, cinco a sete tentativas são necessárias (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1996).

Em 1993, a Organização Mundial da saúde (OMS) passou a incluir o tabagismo no grupo de transtornos mentais e de comportamento decorrentes do uso de substâncias psicoativas na Décima Revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-10) (BRASIL, 2003).

1.1.2 - Constituintes da fumaça do cigarro

A fumaça do cigarro é uma mistura de cerca de 4.700 substâncias tóxicas e diferentes, sendo uma fase gasosa e outra particulada. A fase gasosa é composta, entre outros, por monóxido de carbono, amônia, cetonas, formaldeído, acetoaldeído, acroleína. A fase particulada contém nicotina e alcatrão, que é composto por 43 substâncias cancerígenas. Outros componentes tóxicos menos estudados: benzopireno, nitrosaminas, substâncias radioativas (polônio 210 e carbono 14), o agrotóxico DDT, benzeno, metais pesados (chumbo e cádmio), níquel, arsênico, cianeto hidrogenado, amônia, formol e monóxido de carbono (MORENO JR. et al., 2003).

1.1.3 - Características químicas e farmacocinéticas da nicotina

Dos cerca de 4.000 componentes químicos existentes na fumaça de cigarro, suspeita-se que os potencialmente responsáveis pelo desenvolvimento de doenças cardiovasculares sejam a nicotina, o monóxido de carbono, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e glicoproteínas do tabaco (KRUPSKI, 1991; KUPER et al., 2002).

A nicotina apresenta-se sob a forma de óleo incolor a amarelo pálido, que adquire cor castanha se exposto ao ar (ORLEANS e SLADE, 1993). É uma amina terciária, composta por um anel piridina e um anel pirrolodina (BENOWITZ, 1988).

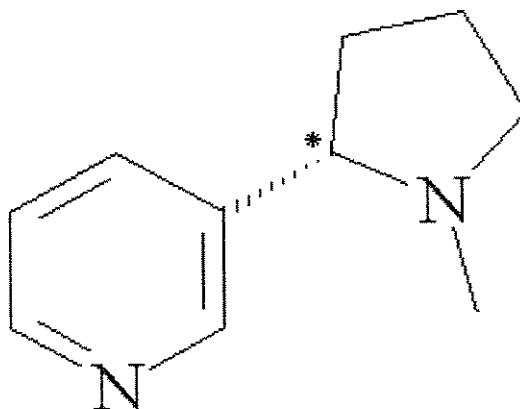


Figura 2 - Estrutura química da nicotina

Após inalação, atinge os alvéolos pulmonares e há rápida absorção pulmonar (BENOWITZ, 1988; BENOWITZ, 1992; McCRADY e EPSTEIN, 1999). Aproximadamente 25% da nicotina chega ao SNC por meio do sistema arterial pulmonar entre sete e oito segundos e após 15 segundos toda a droga já atingiu o cérebro e foi distribuída aos sistemas (POMERLEAU, 1992).

A nicotina tem pouca ligação a proteínas plasmáticas, inferior a 5%, sendo rápida e amplamente distribuída aos órgãos e tecidos (McCRADY e EPSTEIN, 1999). A biodisponibilidade oral da nicotina é baixa, cerca de 25% a 30% da quantidade ingerida alcança a circulação sistêmica, porque ocorre extensa biotransformação hepática decorrente da primeira passagem pelo fígado (McCRADY e EPSTEIN, 1999). Cerca de 70% da nicotina inalada sofre metabolização hepática em cotinina (pelo citocromo P450 2A6) e em óxido nicotínico. A meia-vida de eliminação varia, em média, de 2 a 3 horas; e da cotinina, 20 horas; sendo esta utilizada como marcador do uso de nicotina (McCRADY e EPSTEIN, 1999).

A nicotina é excretada por filtração glomerular e secreção tubular, com uma reabsorção variável, dependendo do pH urinário. Em condições ácidas da urina, o "clearance" renal é distintamente maior. A nicotina também é excretada no leite materno (BENOWITZ e JACOB III, 1993).

1.1.4 - Neurofarmacologia da nicotina

A dependência à nicotina é um transtorno progressivo, crônico e recorrente, mediada por sua ação em receptores centrais e periféricos. O processo é multifatorial, havendo um conjunto de fatores ambientais (pressão social), biológicos (genéticos) e psicológicos (dificuldade em lidar com frustrações, depressão) responsáveis pelo vício (ORLEANS e SLADE, 1993; HENNINGFIELD et al., 1996). Os fatores farmacológicos definem a tolerância e a dependência (HENNINGFIELD et al., 1996). Tragar um cigarro produz rápido efeito estimulante no SNC, semelhante aos da cocaína (EVANS et al., 1995), anfetamina (HENNINGFIELD et al., 1991) e heroína (BEAR et al., 2002).

O ser humano possui um Sistema Neural de Recompensa implicado nas condutas relacionadas ao consumo habitual e compulsivo de substâncias. O *núcleo accumbens*, o hipocampo, o córtex frontal e amígdalas são as estruturas cerebrais envolvidas neste circuito (ULLOQUE, 1999). Outras estruturas compreendem a substância negra, o *locus ceruleus*, gânglios basais e hipotálamo (KAPLAN e SADDOCK, 2000).

No SNC, a nicotina aumenta a produção de noradrenalina, dopamina, acetilcolina e serotonina (HANSSON e SCHMITTERLOW, 1962; POMERLEAU e POMERLEAU, 1984; BENOWITZ, 1988; PONTIERI et al., 1996), agindo como agonista de receptores nicotínicos de acetilcolina (CLARKE, 1987; KAPLAN e SADDOCK, 2000), que estão distribuídos por todo o cérebro, coluna vertebral e gânglios autonômicos, na supra-renal (BENOWITZ, 1988), nos nervos sensitivos e na musculatura esquelética (SARGENT, 1993).

A nicotina estimula a liberação de noradrenalina nas vias noradrenérgicas que emergem do *locus ceruleus*, responsáveis pela vigília e comportamento de busca (BALFOUR, 1982; MITCHELL, 1993), sensação de gratificação e bem-estar (PONTIERI et al., 1996) e pelos sintomas da síndrome de abstinência (GLASSMAN et al., 1988; DU PONT e GOLD, 1995).

A nicotina age como potente liberador pré-sináptico de dopamina em estruturas como o *núcleo accumbens* e regiões do tegmento ventral com projeções para o sistema límbico (Sistema Dopaminérgico de Gratificação) e córtex cerebral (CLARKE e PERT, 1985; WISE e HOFFMAN, 1992; PONTIERI et al., 1996; KAPLAN e SADDOCK, 2000), promovendo sensação de bem-estar (PONTIERI et al., 1996) e euforia, o que reforça o seu uso (GLOVER et al., 2003), e levando a uma neuroadaptação (MARQUES et al., 2001).

Estudos indicam que a ação da nicotina sobre a serotonina pode estar envolvida na regulação do sono, controle do humor e comportamento emocional, transtornos alimentares (anorexia e bulimia) e depressão (BEAR et al., 2002). A melhora do desempenho em relação à memória e o raciocínio (CLARKE e REUBEN, 1996), deve-se ao aumento da acetilcolina no SNC provocado pela nicotina.

Nos gânglios periféricos autonômicos, a nicotina atua como agonista colinérgico em baixa dose e, como antagonista em alta dose, o que representa uma complexa relação dose-resposta. Em baixa dose, similar à tragada do cigarro, efeito cardiovascular parece ser mediado pelo SNC, ativação de quimiorreceptores aferentes, ou efeito direto no tronco encefálico, o que resulta na liberação simpática neural e conseqüente elevação da PA e FC (BENOWITZ, 1988).

Em dose maior, a nicotina age diretamente no sistema nervoso periférico, produzindo estimulação ganglionar e liberação de catecolaminas pela adrenal (FRANKEN et al., 1980; BENOWITZ, 1988; ORLEANS e SLADE, 1993; McCRADY e EPSTEIN, 1999). Em doses extremamente elevadas, no entanto, a nicotina produz hipotensão e diminuição da FC, mediada pelo bloqueio ganglionar periférico, estimulação vagal ou efeito depressor direto mediado pela ação no cérebro (BENOWITZ, 1988).

1.1.5 - Dependência à nicotina

A dependência à nicotina conta com três componentes básicos: dependência física, responsável por sintomas da síndrome de abstinência; dependência psicológica, responsável pela sensação de ter no cigarro um apoio ou mecanismo de adaptação para lidar com sentimentos de solidão, frustração, pressões sociais, etc; e condicionamento, representado por associações habituais com o ato de fumar (fumar e tomar café, fumar e trabalhar, fumar e dirigir, fumar e consumir bebidas alcoólicas, fumar após as refeições e outras) (BRASIL, 2001).

O DSM-IV (Manual Diagnóstico e Estatístico da Associação Psiquiátrica Americana) e a escala de Fagerström são úteis para avaliar a dependência do tabagista (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1996; MALBERGIER, 2001). Segundo o DSM-IV, o paciente deve apresentar pelo menos três dos critérios listados abaixo para ter o diagnóstico de dependência de nicotina (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1996; MALBERGIER, 2001):

- Tolerância: necessidade de aumentar o número de cigarros para obter o mesmo efeito ou efeito diminuído se mantido o número de cigarros.
- Sintomas de abstinência: humor irritável ou depressivo, insônia, irritabilidade, ansiedade, dificuldade de concentração, inquietação, aumento de apetite ou ganho de peso quando pára ou reduz o consumo de cigarros.
- Desejo persistente e/ou tentativas frustradas de reduzir ou cessar o consumo de cigarros.
- Prejuízos importantes na área social, ocupacional ou recreativa devido ao hábito de fumar.
- O indivíduo mantém o uso do cigarro apesar de apresentar alguma doença física ou psíquica em decorrência do consumo.
- A substância é utilizada em quantidade ou período maior do que a pretendida pelo indivíduo.

1.1.6 - Síndrome de abstinência à nicotina

Como descrito anteriormente, a síndrome de abstinência é mediada pela noradrenalina, inicia-se oito horas após o último cigarro (DU PONT e GOLD, 1995), atinge o auge em 24-48 horas após a cessação (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1996) e podem persistir por meses (STOLERMAN, 1991; AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1996).

A síndrome de abstinência inclui “craving” ou fissura, ansiedade, irritabilidade, sonolência diurna e insônia, apetite aumentado para doces, desempenho cognitivo (concentração e atenção), batimentos cardíacos e pressão arterial diminuídos e tosse (DU PONT e GOLD, 1995). A síndrome de abstinência pode também se instalar se o consumo for reduzido em 50% (WEST et al., 1984).

A Tabela 1 mostra a síntese dos sinais e sintomas da síndrome de abstinência à nicotina.

Tabela 1 - Sinais e sintomas de abstinência à nicotina

Síntese de sinais e sintomas da síndrome de abstinência à nicotina *
Psicológicos
Humor disfórico ou deprimido
Insônia e sonolência diurna
Irritabilidade, frustração ou raiva
Ansiedade
Dificuldade de concentração e atenção
Fissura ou “craving”
Inquietação
Biológicos
Frequência cardíaca diminuída
Pressão arterial diminuída
Aumento do apetite
Ganho de peso
Incoordenação motora e tremores
Sociais
Relacionamento social instável em consequência do estado ansioso

* Adaptado de Marques et al. (2001).

1.1.7 - Efeitos endoteliais e cardiovasculares da nicotina

A relação entre tabagismo e aumento de mortalidade por doenças cardiovasculares já foi demonstrada (PETO et al., 1992), sendo a incidência de eventos cardiovasculares até 2,7 vezes maior entre fumantes (McBRIDE, 1992).

O endotélio vascular constitui um verdadeiro órgão multifuncional essencial para a fisiologia vascular normal e, quando disfuncionante, passa a ser um fator crítico na fisiopatogenia da doença cardiovascular. Alterações na integridade do endotélio constituem a disfunção endotelial (ITURRY-YAMAMOTO et al., 1997; SOUSA et al., 2001).

Os mecanismos de disfunção endotelial, associados ao cigarro, não estão completamente elucidados (MORENO JR et al., 1998; TANUS-SANTOS et al., 2001). Tem sido evidenciado que a nicotina e o monóxido de carbono (KRUPSKI, 1991) prejudicam a dilatação dependente do endotélio nas artérias (MORENO JR et al., 1998) e aceleram o processo de aterogênese (LIN et al., 1992; POWELL, 1998).

Estudos têm demonstrado que o tabagismo está associado à diminuição da disponibilidade de óxido nítrico (NO) derivado do endotélio em leitos venosos (MORENO JR. et al., 1998) e arteriais (CELEMAJER et al., 1993; MOTOYAMA et al., 1997). CHALON et al. (2000), demonstraram que o efeito da nicotina sobre a vasodilatação endotelial - dependente e não dependente do endotélio - foi comparável com aquela encontrada durante o ato de fumar.

O hábito de fumar e o uso contínuo de nicotina aumentam a formação de TXA_2 , potente agente vasoconstritor e pré-agregante plaquetário (TANUS-SANTOS et al., 2000) e estão associados ao aumento de eventos cardiovasculares agudos como crises anginosas, infarto agudo do miocárdio e morte súbita (LEPANTALO e LASSILA, 1991).

Sabe-se que a nicotina exerce ação simpatomimética sobre o Sistema Cardiovascular (BENOWITZ et al., 1982; BENOWITZ, 1986; BENOWITZ, 1988; CHALON et al., 2000), sendo responsável pelos efeitos cardiovasculares agudos

do hábito de fumar (LASSILA et al., 1988; TSENG et al., 1993). Receptores colinérgicos nicotínicos estimulados pela nicotina ativam gânglios autonômicos que aumentam as descargas de adrenalina da medula adrenal (MARANO et al., 1999), elevando a PA e FC (ARONOW et al., 1971; FRANKEN et al., 1991; GRASSI et al., 1994; SMITH et al., 1994; BENOWITZ e GOULART, 1997), reduzindo a temperatura cutânea (BENOWITZ, 1986) e promovendo vasoconstrição periférica (FRANKEN et al., 1980; BENOWITZ, 1986; ORLEANS e SLADE, 1993; McCRADY e EPSTEIN, 1999). Após a administração aguda de nicotina, ocorre diminuição progressiva dos efeitos pressores (taquifilaxia) (TANUS-SANTOS et al., 2000). Há evidências de que o uso crônico do tabaco causa diminuição da sensibilidade de barorreceptores em tabagistas (PARATI et al., 1988; GRASSI et al., 1994; MANCIA et al., 1997; GERHARDT et al., 1999a; GERHARDT et al., 1999b).

GERHARDT et al. (1999a) e GERHARDT et al. (1999b) evidenciaram que o tabagismo crônico causa alterações na regulação da PA pelo Sistema Nervoso Autônomo, que pode ser descrito como um decréscimo da sensibilidade dos barorreceptores. Essas alterações, associadas à elevação plasmática dos níveis de catecolaminas podem explicar o maior risco cardiovascular de fumantes.

1.2 - MÉTODOS DE CESSAÇÃO DO HÁBITO DE FUMAR

1.2.1 - Terapia Cognitivo-comportamental

É uma abordagem que combina intervenções cognitivas com treinamento de habilidades comportamentais muito utilizada para o tratamento de dependências e envolve o estímulo ao auto-controle para que o indivíduo possa aprender como evitar o ciclo vicioso e tornar-se um agente de mudança de seu comportamento. Os componentes principais dessa abordagem envolvem: a detecção de situações de risco de recaída, e o desenvolvimento de estratégias de enfrentamento. Dentre as várias estratégias empregadas nesse tipo de abordagem, há: a auto-monitorização, o controle de estímulos, o emprego de técnicas de relaxamento, e procedimentos aversivos (BRASIL, 2001).

Estudos mostram que, independentemente da duração desta abordagem, há um aumento da taxa de abstinência. Porém, quanto maior o tempo de abordagem (frequência da abordagem multiplicada pelo tempo gasto em cada contato) maior a taxa (BRASIL, 2001). Os estudos utilizando esta técnica demonstraram abstenção ao tabagismo de 20-25% no sexto mês de acompanhamento (LAW e TANG, 1995).

1.2.2 - Farmacoterapia

Os critérios para utilização da farmacoterapia, sugeridos pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2001), compreendem:

- Fumantes pesados, que fumam vinte ou mais cigarros por dia;
- Fumantes que fumam o primeiro cigarro até trinta minutos após acordar e fumam no mínimo dez cigarros por dia;
- Fumantes com escore do Teste de Fagerström igual ou superior a cinco, ou a avaliação individual, a critério do profissional;
- Fumantes que já tentaram parar de fumar anteriormente apenas com a abordagem cognitivo-comportamental;
- Não haver contra-indicações clínicas.

1.2.2.1 - Sistemas transdérmicos de liberação de nicotina

Diversos estudos demonstraram que o tratamento com nicotina de liberação transdérmica é de grande importância na redução de sintomas de abstinência ao tabaco e eficaz na cessação do hábito de fumar (LAWSON et al., 1998; LARANJEIRA e GIGLIOTTI, 2000; HAUSTEIN, 2003).

O mecanismo de ação da nicotina presente na Terapia de Reposição de Nicotina (TRN) é a estimulação dos receptores nicotínicos cerebrais, na área tegmental ventral, com conseqüente liberação de dopamina no *nucleus accumbens*. Esta e outras ações periféricas promovem redução dos sintomas da crise de abstinência e facilitam o abandono do hábito (MOLYNEUX, 2004). O risco de dependência com o uso de TRN é pequeno; cerca de 5% dos pacientes que abandonaram com sucesso o hábito de fumar permaneceram utilizando a nicotina regularmente à longo prazo (MOLYNEUX, 2004).

Embora foi demonstrado que a nicotina intravenosa, em spray nasal e em gomas elevam agudamente os batimentos cardíacos em 10 a 15 bpm e a PA em 5-10 mmHg, similarmente ao cigarro fumado (BENOWITZ et al., 1982), a nicotina de liberação transdérmica parece causar menor efeito hemodinâmico agudamente do que o tabagismo (BENOWITZ et al., 1993).

BENOWITZ et al. (2002) e LAVELLE et al. (2003) demonstraram que o adesivo de nicotina apresenta menor efeito na FC, na PA e na concentração plasmática de catecolaminas, quando comparado ao cigarro, por encontrar-se em menor concentração, promover liberação lenta, não possuir substâncias carcinogênicas e tóxicas e por promover menor ativação do sistema nervoso simpático (BENOWITZ e GOURLAY, 1997).

HURT et al. (1993) verificaram que os níveis de nicotina e cotinina permaneceram constantes três dias após a aplicação de nicotina transdérmica de 21 mg de nicotina. O máximo de absorção ocorre entre seis e 12 horas, com um declínio subsequente para um platô entre 14 e 24 horas (BENOWITZ et al., 1991).

ZEVIN et al. (1998) analisaram os efeitos hemodinâmicos de várias dosagens de nicotina de liberação transdérmica (21, 42, 63 mg/24 horas) em fumantes sadios, comparadas com o tabagismo, e verificaram que não houve alteração da PA e FC, condizendo com desenvolvimento de tolerância.

O uso do cigarro, combinado com a terapia de reposição de nicotina, parece levar aos efeitos cardiovasculares similares ao tabagismo isolado, não ocasionando efeitos adicionais (BENOWITZ e JACOB, 1990).

1.2.2.2 - Bupropiona

1.2.2.2.1 - Características químicas e farmacocinéticas

A bupropiona foi sintetizada em 1966 (GOODNICK, 1991), é um antidepressivo aminocetona unicíclica e aminoálcool (2-tert-butylamino-3'-chloropropiophenone) que apresenta solubilidade em água e lípidos, resultando boa absorção sistêmica após administração oral (MEHTA, 1983). GRIFFITH et al. (1983) verificaram que embora sua estrutura química e de seus metabólitos sejam semelhantes a das anfetaminas, não produz metabólitos como o t-butyl-amphetamine ou o phenethylamine, sendo improvável que doses elevadas provoquem padrões de abuso como as anfetaminas.

Após administração oral, sua absorção é rápida. Embora sofra metabolismo de primeira passagem, seu pico de concentração plasmática é obtido entre duas e três horas. A ligação a proteínas plasmáticas corresponde a 85% e possui eliminação bifásica em 1,5 e 14 horas (GREEN e DAWKINS, 1997). A bupropiona possui farmacocinética bifásica, melhor descrita como um modelo de dois compartimentos (GOODNICK, 1991).

A extensa metabolização hepática pelo citocromo CYP2B6 pode levar a interações com outros medicamentos metabolizados por esta isoenzima. O uso concomitante de bupropiona e IMAOs pode levar a crises hipertensivas (GREEN e DAWKINS, 1997). Age como uma pró-droga (STAHL, 1998; SHRIER et al., 2000), pois seu principal metabólito hidroxilado, a hidroxibupropiona, é tão potente quanto a bupropiona.

Os três principais metabólitos (Figura 3): hidroxibupropiona, threohidrobupropiona e eritrohidrobupropiona possuem significativa meia-vida plasmática (22 h, 20 h, e 27 h, respectivamente) (LAIZURE et al., 1985) e inibem a recaptação de noradrenalina de forma mais potente que a bupropiona, em modelos animais (GREEN e DAWKINS, 1997). A bupropiona ainda não foi administrada por via intravenosa em humanos; portanto, sua biodisponibilidade não foi determinada.

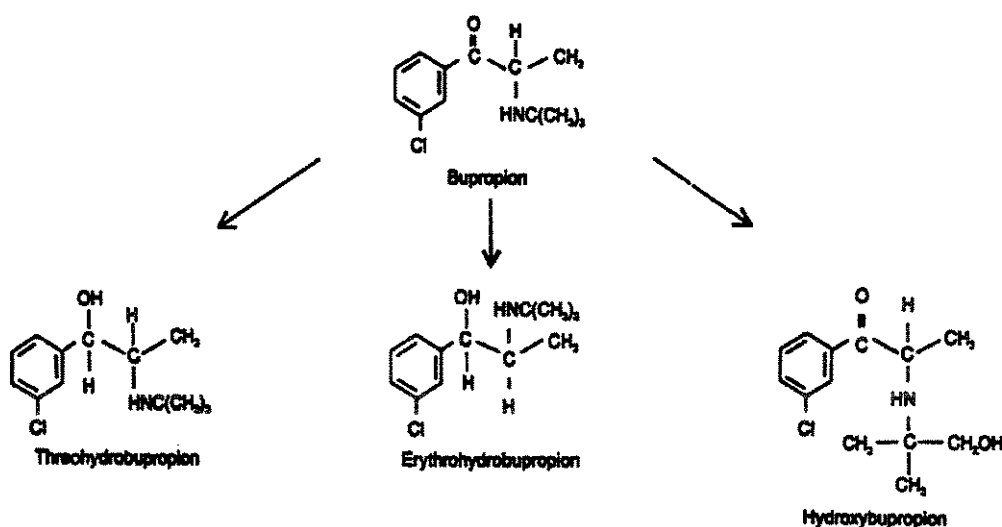


Figura 3 - Estrutura química da bupropiona e de seus metabólitos

1.2.2.2.2 - Propriedades farmacológicas

Consiste no primeiro agente não derivado da nicotina aprovado pelo FDA em 1989 (GOODNICK, 1991) para cessação do hábito de fumar (FERRY, 1999; PROCHAZKA, 2000). Muito embora seu mecanismo de ação no processo de cessação do tabagismo não esteja claro, há indícios de que tanto os bloqueios de recaptação dopaminérgica quanto noradrenérgica no sistema neural mesolímbico dopaminérgico (via implicada na manutenção da conduta e na origem dos sintomas próprios da abstinência à nicotina) estejam envolvidos

(ASCHER et al., 1995; GREEN e DAWKINS, 1997; JARVIS, 2000; SHIFFMAN et al., 2000; AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTO, 2001; GOBBI et al., 2003; RODDY, 2004). Recentemente foi confirmada sua ação também no sistema neural serotoninérgico (DONG e BLIER, 2001).

A bupropiona difere de outros tipos de antidepressivos na estrutura química e no aparente mecanismo de ação, sendo reconhecida atualmente como um antidepressivo atípico classificado como inibidor da recaptação de noradrenalina e dopamina (IRND), embora seu complexo mecanismo de ação permaneça em estudo (HORST e PRESKORN, 1998).

Verificou-se que resultados de estudos *in vivo* diferem de estudos *in vitro*, sendo que *in vitro* a bupropiona apresentou duas vezes mais potência na inibição da recaptação de dopamina, em comparação a recaptação de noradrenalina (FERRIS e COOPER, 1993); no entanto, em estudos *in vivo* a inibição da recaptação de noradrenalina foi maior (ASCHER et al., 1995).

COOPER et al. (1980) verificou que a bupropiona, em ratos, produz inibição dose-dependente da depleção de dopamina induzida pela enzima 6-hidroxidopamina devido inibição do transportador da dopamina, sendo que efeito semelhante foi observado com a noradrenalina, com potências diferentes.

Os estudos realizados *in vivo*, de microdiálise de cérebro de ratos, demonstraram que a exposição crônica a bupropiona aumenta as concentrações extracelulares de dopamina no *nucleus accumbens*, mimetizando os efeitos da nicotina e reduzindo o nível de necessidade da droga associado ao vício, já que a dopamina é um componente primário no sistema neural de recompensa (ASCHER et al., 1995; PONTIERI et al., 1996).

Evidenciou-se que a bupropiona reduz as taxas de ativação dos impulsos nervosos dos neurônios noradrenérgicos no *locus ceruleus* de ratos, diminuindo os sintomas da síndrome de abstinência (ASCHER et al., 1995), sendo que este efeito pode ser bloqueado pelo antagonista de receptores

α -adrenérgicos, iohimbine (FERRIS e COOPER, 1993). Este achado sugere que a bupropiona possa exercer seus efeitos farmacológicos por algum mecanismo noradrenérgico ainda não identificado (FERRIS e COOPER, 1993).

Estudos bioquímicos sugerem que a bupropiona em altas doses (superiores as que causam efeito antidepressivo) promove “down-regulation” de receptores β -adrenérgicos pós-sinápticos e dessensibilização da enzima adenilato ciclase estimulada pela noradrenalina, em córtex cerebral de ratos (ASCHER et al., 1995).

Embora tenha sido demonstrado que há diferenças no metabolismo da bupropiona em diferentes espécies animais (SUCKOW et al., 1986), de modo geral mostra-se bem tolerada tanto em homens quanto em mulheres, sendo os efeitos adversos mais comuns: insônia e xerostomia (FERRY, 1999; JARVIS, 2000; COLEMAN e WEST, 2001).

A bupropiona não provoca sedação ou supressão do apetite, nem alterações no eletrocardiograma, exacerbação de doenças cardíacas ou disfunção sexual (comum em outros antidepressivos), pois não apresenta efeitos anticolinérgicos relevantes (GREEN e DAWKINS, 1997).

TONSTAD et al. (2003) evidenciaram, recentemente, que a bupropiona aumenta as taxas de cessação do tabagismo, comparando-se com placebo, em uma amostra de tabagistas com doença cardiovascular estável, sendo também bem tolerada. No entanto, poucos trabalhos descrevem as ações cardiovasculares da bupropiona, sendo a literatura muito limitada.

1.2.2.2.3 - Efeitos adversos e tóxicos

Alguns efeitos desfavoráveis da bupropiona estão associados à atividade dopaminérgica e noradrenérgica: agitação, insônia, alucinações, além de náusea, vômito, cefaléia (GREEN e DAWKINS, 1997; AUBIN, 2002), aumento da PA supina e hipotensão ortostática (ROOSE et al., 1991), taquicardia e convulsão (TRACEY, 2002; JAIN, 2003; RICHMOND e ZWARD, 2003; RODDY, 2004).

Seu uso está associado a um risco de convulsões dose-dependente (JOHNSTON et al., 1991; AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTO, 2001; FERRY e JOHNSTON, 2003). A incidência de convulsões é de 0,1% em pacientes utilizando até 450 mg de bupropiona /dia. Para minimizar os riscos de convulsões a dose máxima de 450 mg/dia deve ser administrada dividida em três administrações (GREEN e DAWKINS, 1997) e os pacientes selecionados (HAYS e EBBERT, 2003).

SHRIER et al. (2000) relataram cardiotoxicidade e neurotoxicidade em um caso de overdose, com ingestão de 1,5 g de bupropiona. Observaram a ocorrência de convulsão, elevação da PA para 130/80 mmHg, pulso de 150 bpm, taquicardia confirmada por alterações no ECG e agitação. Cardiotoxicidade similar foi reportada após overdose com 9,0 g e 4,5 g de bupropiona, por PARIS e SAUCIER (1998) e FRESH et al. (1999). A incidência de hipersensibilidade é aproximadamente 0,12 % (FERRY e JOHNSTON, 2003).

Recentemente, enquanto alguns autores relataram uma série de eventos adversos associados a bupropiona, inclusive casos de óbito (DODSON, 2001; CHAPMAN e JAMROZIK, 2002; RODDY, 2004) outros destacaram a inexistência de uma relação direta estabelecida entre a bupropiona e os casos de eventos sérios ou mesmo de óbitos registrados (WOOLTORTON, 2002; HAYS e EBBERT, 2003).

1.2.2.3 - Associação de bupropiona e nicotina transdérmica

Atualmente, tanto a terapia de reposição de nicotina quanto a bupropiona, são considerados efetivos e primeira linha de tratamento farmacológico na cessação do tabagismo (HUGHES, 2003).

Estudos clássicos evidenciaram que as taxas de cessação do tabagismo à longo prazo utilizando-se bupropiona isoladamente, ou em associação à nicotina transdérmica, foram mais elevadas do que utilizando-se

apenas a nicotina transdérmica ou placebo (HURT et al., 1997; JORENBY et al., 1999; HAYS et al., 2001; GLOVER et al., 2003; JOSEPH e FU, 2003; MARLOW e STOLLER, 2003; TONNESEN et al., 2003).

HURT et al. (1997) compararam placebo com três diferentes doses de bupropiona. Verificaram ao final de um ano, que as taxas de abstenção do tabagismo no grupo utilizando 300 mg/dia de bupropiona foram superiores (23,1%) ao grupo placebo (12,4%), ao grupo utilizando 100 mg/dia de bupropiona (19,6%) e ao grupo utilizando 150 mg/dia de bupropiona (22,9%).

JORENBY et al. (1999) compararam as taxas de abstenção do tabagismo com o uso de 300 mg/dia de bupropiona, placebo, nicotina transdérmica (21 mg/dia) e o uso da associação de bupropiona (300 mg/dia) e nicotina transdérmica (21 mg/dia). Verificaram, após um ano do início do tratamento, que 15,6% dos indivíduos do grupo placebo permaneceu em abstinência ao tabaco, enquanto para os grupos em uso de nicotina transdérmica, bupropiona, e ambos em associação, as taxas foram 16,4%, 30,3% e 35,5%, respectivamente.

No entanto, apesar da nicotina transdérmica ser indicada na cessação do hábito de fumar em associação com bupropiona, não há estudos sobre os possíveis efeitos agudos na pressão arterial causados por esta associação terapêutica, e a monitorização da hipertensão é recomendada quando a terapia combinada é prescrita (RODDY, 2004).

1.3 - MÉTODOS NÃO-INVASIVOS DE MEDIDA DE PRESSÃO ARTERIAL

1.3.1- Monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA)

É uma técnica pela qual múltiplas medidas indiretas e intermitentes da PA podem ser obtidas automaticamente com mínima interferência nas atividades diárias do paciente e durante o sono, permitindo estimar o valor médio da PAS e

PAD durante a vigília e o sono, e conhecer o perfil de variações da PA (CONSENSO BRASILEIRO PARA O USO DA MAPA II (1997); DIRETRIZES PARA USO DA MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL III (2001). A Tabela 2 representa um guia para a interpretação do exame .

Pico tensional é definido como duas ou mais medidas consecutivas exageradamente elevadas em relação ao período precedente ou posterior. Medidas isoladas correspondem a artefatos técnicos (CONSENSO BRASILEIRO PARA O USO DA MAPA II, 1997).

Tabela 2 - Valores de Normalidade para a Mapa

Média da pressão	Normal	Limítrofe	Anormal
Média Sistólica*			
Vigília	<135	135–140	>140
Sono	<120	120–125	>125
24 horas	<130	130–135	>135
Média Diastólica*			
Vigília	<85	85–90	>90
Sono	<75	75–80	>80
24 horas	<80	80–85	>85
Carga Pressórica Sistólica (%)			
Vigília	< 15	15- 30	>30
Sono	< 15	15- 30	>30
Carga Pressórica Diastólica (%)			
Vigília	< 15	15- 30	>30
Sono	< 15	15- 30	>30

Adaptado de Consenso Brasileiro para o uso da MAPA (1997) e Diretrizes para uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial III, (2001). * Valores expressos em mmHg

Os valores de PAS, PAD e PAM (pressão arterial média), bem como FC obtidos em 24 horas, vigília e sono, apresentam resultados semelhantes em exames consecutivos realizados em curto intervalo de tempo (OMBONI et al., 1998). Por definição, o período de vigília é o compreendido entre sete e 22 horas e o do sono entre 23 horas e seis horas do dia seguinte (DIRETRIZES PARA USO DA MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL III, 2001).

THIJS et al. (1994) analisaram a validade do exame baseado no número mínimo de medidas necessárias em 24 horas e concluíram que esse número mínimo deveria ser de uma medida a cada 30 minutos. Considerando-se uma perda de 20%, recomenda-se a realização das medidas a cada 20 minutos durante a vigília e a cada 30 minutos durante o sono. O CONSENSO BRASILEIRO PARA O USO DA MAPA II (1997) sugere que o aparelho seja programado para leituras a intervalos de 10 a 15 minutos no período de vigília e 20 a 30 minutos no período de sono.

Para boa qualidade técnica do exame, NOBRE e COELHO (2004) sugerem pelo menos 21 medidas válidas nas 24 horas, com, no mínimo, 14 medidas no período de vigília e sete durante o período de sono. Segundo o CONSENSO BRASILEIRO PARA O USO DA MAPA II (1997), a duração mínima do exame deve ser de 21 horas, no mínimo com três medidas/hora na vigília válidas e duas medidas/hora no período do sono.

O equipamento da MAPA é composto de um gravador de 300 g incluindo duas pilhas alcalinas do tipo AA, um manguito conectado ao gravador e ligado a uma braçadeira (Figura 4), a qual adapta-se ao antebraço não predominante do paciente, a dois centímetros acima da prega do cotovelo, em contato direto com a pele.

Estudo com MAPA na primeira semana após cessação do tabagismo, mostrou haver diminuição da FC e PA nas primeiras seis horas, mantendo-se neste padrão nos dias subseqüentes (WARD et al., 1995).

GROPPELLI et al. (1992) realizaram estudo com fumantes normotensos, comparando um dia em que eram fumados dois cigarros/hora com um dia de abstenção do fumo. Observaram elevação de 12 mmHg para a PAS-e de 15 mmHg para PAD, já na primeira hora após o fumo, havendo posteriormente atenuação do efeito pressor, por provável taquifilaxia.



Figura 4 - Equipamento de Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial (MAPA)

MANN et al. (1991) observaram que os fumantes apresentam maior diminuição da PA durante o sono do que os não-fumantes, o que parece estar relacionado ao aumento da PA ocasionado pelo cigarro durante a vigília, cessando durante o sono.

BOLINDER e FAIREL (1998) estudaram a influência do tabagismo e da reposição nicotínica sobre a PA e a FC em indivíduos normotensos, através de monitorização ambulatorial desses parâmetros pelo período de 24 horas. Verificaram que tabagistas e usuários de terapia de reposição nicotínica apresentaram níveis significativamente maiores de PA do que não-fumantes ou

usuários. A FC também mostrou-se mais elevada, tanto em fumantes quanto em usuários de terapia de reposição nicotínica, quando comparados aos não-fumantes. Segundo os autores, a terapia de reposição nicotínica como substituta do hábito de fumar não parece reverter totalmente os riscos cardiovasculares associados ao tabagismo.

A variabilidade da PA também mostrou-se elevada nos fumantes em relação aos não-fumantes (DE CESARIS et al., 1992; GROPELLI et al., 1992; VERDECCHIA et al., 1995). A alteração na sensibilidade do barorreflexo e o estímulo à produção de catecolaminas têm sido apontados como possíveis mecanismos envolvidos no aumento dessa variabilidade (CRYER et al., 1976).

A maioria dos estudos mostra que fumar cigarros repetidas vezes promove elevação, durante o período de vigília, da PAS, PAD, PAM e FC, avaliadas pela MAPA em normotensos e hipertensos (MANN et al., 1991; ASMAR et al., 1992; DE CESARIS et al., 1992; VERDECCHIA et al., 1995; KAWASAKI et al., 1996).

Embora esteja bem demonstrado que o tabagismo promove elevação aguda da PA, não parece existir consenso quanto ao papel do tabaco como fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica sustentada, como pode ser evidenciado pela análise de diferentes estudos (GALHARDO e BADDINI-MARTINEZ, 2004).

1.3.2 - Monitorização contínua da pressão arterial (Finapres)

Neste sistema, a pressão arterial digital é obtida de forma não-invasiva, contínua, batimento a batimento, pelo aparelho comercial Finapres, baseado na técnica de fotopletismografia. O método dispõe de calibração fisiológica, que determina o grau de contração da parede arterial. O manguito de pressão é colocado na falange média do dedo anular ou médio (Figura 5), e, mediante um “servo-sistema”, permanece inflado continuamente a uma pressão igual à pressão

intra-arterial (a pressão desta dedeira é modulada de maneira a que a pressão transmural se mantenha efetivamente a zero), impedindo a distensão da parede arterial, e regulando-se de forma automática. Deste modo, alterações do volume arterial, ocasionados pela onda de pulso de cada batimento cardíaco são captadas por sensores fotopletismográficos localizados no manguito digital, que consistem de um diodo emissor de luz infravermelha e um fotodiodo receptor, situados ambos no manguito digital e que se colocam em contato com a pele do dedo (SIERRA e COCA, 2002).

Desta maneira, as variações da pressão do manguito digital acompanham as variações da pressão arterial do dedo e são geradas, continuamente, ondas de pressão com excelente correlação com os valores da pressão intra-arterial (VAN EGMOND et al., 1985; PARATI et al., 1989; GORBACK et al., 1991).

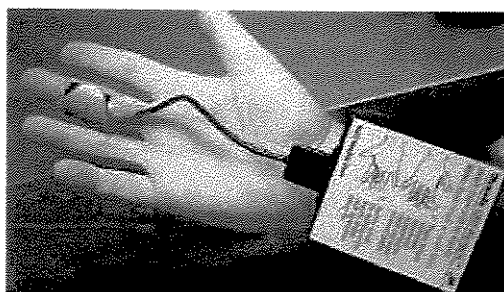


Figura 5 - Manguito digital do Finapres

A curva de pressão a partir da saída analógica do Finapres (Figura 6) é transmitida em tempo real e digitalizada, com um ritmo de amostragem de 300 Hz por canal, com um conversor analógico-digital comercial (Dataq, modelo DI-420), e armazenada em computador para posterior processamento e análise.

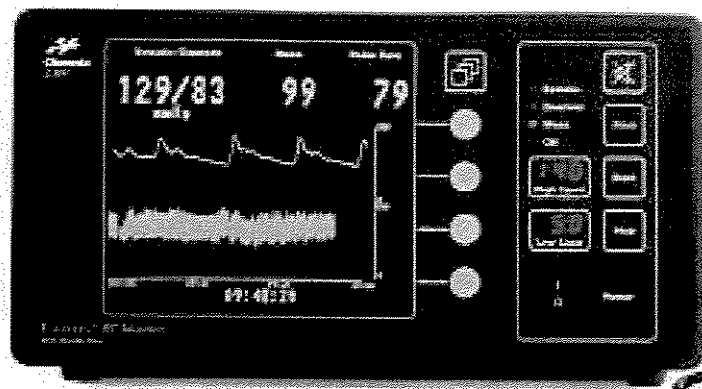


Figura 6 - Monitor do Finapres

Assim, o aparelho Finapres 2300 fornece medidas contínuas de pressão arterial digital por intermédio de ondas e valores digitalizados da PAS, PAD, PAM, FC e pressão de pulso.



2 - OBJETIVOS

O presente estudo teve como objetivo avaliar o comportamento da pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) por meio dos métodos não-invasivos Finapres e MAPA, em fumantes de grau moderado, utilizando bupropiona isolada ou associada à nicotina de liberação transdérmica, após a interrupção do ato de fumar.



3 - CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 - COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp), obtendo o Parecer nº 319/2002.

3.2- SELEÇÃO DE VOLUNTÁRIOS

Os participantes foram selecionados entre o público em geral e pacientes do Ambulatório de Farmacologia Cardiovascular do HC/ Unicamp. A divulgação foi feita pela colocação de cartazes em locais públicos na Universidade.

Todos os voluntários foram submetidos a exame físico completo e investigação de antecedentes familiares para doença arterial coronária ou doença cardiovascular (ANEXO 1). Foram cadastrados por meio de questionário no qual constaram: sexo, idade, altura, peso, IMC, além dos exames bioquímicos de sangue.

Não foram aceitos para a pesquisa voluntários que possuíam os seguintes critérios de exclusão:

- 1) Hipersensibilidade à bupropiona e/ou outros componentes da formulação;
- 2) Transtorno convulsivo atual ou anterior;
- 3) Diagnóstico atual ou prévio de bulimia ou anorexia nervosa (PROCHAZKA, 2000);
- 4) Cirrose hepática;
- 5) Diagnóstico prévio ou atual de enfermidades maniaco-depressivas;
- 6) Tratamento concomitante com IMAOs (JAIN, 2003);
- 7) Processo de cessação alcoólica ou retirada de benzodiazepínicos;

- 8) Tumor no SNC e antecedentes de transtorno bipolar (AGENCIA ESPANHOLA DE MEDICAMENTO, 2001; GUIMARÃES e WANNMACHER, 1998);
- 9) Hipertensão, segundo critérios de classificação das DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL IV (2004);
- 10) Presença de um ou mais fatores de risco para o desenvolvimento de episódios convulsivos (AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTO, 2001; JOHNSTON et al., 1991; TRACEY, 2002; JAIN, 2003; JEPSEN et al., 2003; RICHMOND e ZWARD, 2003; RODDY, 2004).

Cada voluntário foi avaliado para descartar fatores de risco que predispussem a ocorrência de convulsões, como: história de traumatismo craniano (AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTO, 2001; JOHNSTON et al., 1991; HAYS e EBBERT, 2003), insuficiência hepática ou renal, diabetes mellitus tratada com hipoglicemiantes orais ou insulina, uso de estimulantes ou anorexígenos, uso excessivo de álcool, uso de medicamentos que diminuam o limiar convulsivo (antipsicóticos, antidepressivos, teofilina, esteróides sistêmicos, antimaláricos, tramadol, quinolonas e anti-histamínicos sedativos: etanolamina e etilendiamina), além de distúrbios hidroeletrólíticos (JOHNSTON et al., 1991; AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTO, 2001).

Foram também considerados critérios de exclusão: gravidez, amamentação, uso de medicamentos (sete dias que antecederam ao estudo) e contraceptivos orais (nos últimos dois meses).

Considerou-se critérios de inclusão: consumo diário médio >15 cigarros (tabagismo de grau moderado) (GREEN et al., 1986; SABHA et al., 2000; BRASIL, 2001), período de tabagismo ≥ 5 anos, idade entre 18 e 50 anos, ambos os sexos, e ausência de evidências clínicas e/ou laboratoriais de doenças de qualquer ordem. Os participantes não receberam ou fizeram uso de qualquer tipo de medicação nos últimos sete dias que antecederam ao início do estudo.

3.3- CONSENTIMENTO DOS VOLUNTÁRIOS

Os voluntários que participaram deste estudo assinaram um termo de consentimento informado, o qual, obrigatoriamente, foi avaliado e aprovado previamente pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp e foram informados da natureza do mesmo (ANEXO 2).

3.4- EXAMES LABORATORIAIS COMPLEMENTARES

Os voluntários foram submetidos à realização de exames laboratoriais, realizados no HC-Unicamp. Foram coletadas amostras de sangue venoso dos voluntários em jejum, para avaliação do perfil lipídico, hepático e glicêmico, função renal e hemograma.

- **GLICEMIA EM JEJUM**

Foram coletadas amostras de sangue venoso dos indivíduos em jejum para dosagem de níveis séricos de glicemia em jejum.

- **PERFIL LIPÍDICO**

Uma parte do soro foi destinada à dosagem dos níveis de colesterol, LDL e HDL colesterol e triglicérides.

- **FUNÇÃO RENAL E URINA I**

Função renal: a avaliação da função renal foi realizada por meio da dosagem sanguínea de uréia e creatinina a partir da amostra coletada previamente e pesquisa de sedimentos urinários, na primeira urina da manhã.

- **HEMOGRAMA COMPLETO**

Foram também determinados os níveis de hematócrito e hemoglobina

- **FUNÇÃO HEPÁTICA**

A avaliação da função hepática foi verificada por meio da quantificação dos níveis séricos de transaminase glutâmico oxalacética (TGO), glutâmico pirúvica (TGP) e fosfatase alcalina.

3.5 - PROTOCOLO DE PESQUISA

Este foi um estudo observacional, aleatório, cruzado e cego-simples, em que os voluntários foram admitidos no HC da Unicamp em cinco ocasiões distintas, para um estudo de dez horas cada. Foi composto de duas fases distintas que mimetizaram a posologia preconizada para início do tratamento de cessação do hábito de fumar utilizando-se bupropiona, isolada e associada à nicotina de liberação transdérmica:

FASE 1:

Constou de um período inicial de seis dias, em que cada grupo seguiu um protocolo distinto:

- Grupo (C) – Controle: não receberam nenhuma medicação (seis dias);
- Grupo (PL) – Placebo: receberam placebo de cloridrato de bupropiona e de nicotina transdérmica (seis dias);
- Grupo (BUP) – Bupropiona: receberam cloridrato de bupropiona 150 mg (seis dias);
- Grupo (NT) – Nicotina transdérmica: receberam adesivo de liberação transdérmica de nicotina, 21 mg (seis dias);
- Grupo (BUP + NT) – Bupropiona + Nicotina transdérmica: receberam cloridrato de bupropiona 150 mg e nicotina de liberação transdérmica 21 mg (seis dias).

FASE 2:

No sétimo dia do estudo, os voluntários permaneceram dez horas em observação ambulatorial no HC-Unicamp, sendo tratados conforme protocolos:

- Grupo (C) – Controle: não receberam nenhuma medicação;
- Grupo (PL) – Placebo: receberam placebo de bupropiona e de nicotina transdérmica;
- Grupo (BUP) – Bupropiona: receberam cloridrato de bupropiona 300 mg;
- Grupo (NT) – Nicotina transdérmica: receberam adesivo de liberação transdérmica de nicotina, 21 mg;
- Grupo (BUP+NT) – Bupropiona + Nicotina transdérmica: foram tratados com cloridrato de bupropiona 300 mg e nicotina de liberação transdérmica 21 mg.

Imediatamente após o último cigarro tragado e a administração das drogas, os voluntários iniciaram a interrupção do ato de fumar. Tiveram a PA monitorada concomitantemente pelo Finapres (período de 10 horas em que permaneceram no HC-Unicamp) e pela MAPA (pelo período de 24 horas). Os voluntários permaneceram em decúbito dorsal, com intervalos de descanso a cada hora e alimentação padronizada.

Ao término deste período, os voluntários de cada grupo foram dispensados, puderam deambular, fumar e voltar para seus lares, retornando 24 horas após o início do estudo, para retirada do monitor da MAPA.

Previamente ao período hospitalar, não houve interferência por parte do corpo de pesquisadores, quanto ao consumo habitual de cigarros pelos voluntários.

A ingestão de álcool e derivados xantínicos (café, coca-cola, chá preto), não foi permitida 24 horas antes do início da Fase 2 do estudo.

Todos os participantes foram avaliados em cinco ocasiões distintas, e ausências, inadequação comportamental (falta de observância das instruções prévias), utilização incorreta dos medicamentos, efeitos adversos que colocassem em risco a saúde do voluntário ou que comprometessem a realização do protocolo de pesquisa foram considerados motivos de exclusão e substituição do voluntário.

Elevação da PA acima de 30 mmHg durante realização de qualquer um dos protocolos motivou suspensão do mesmo.

3.6 - MONITORIZAÇÃO NÃO-INVASIVA DA PRESSÃO ARTERIAL

O aparelho Finapres (Ohmeda, model 2300, Englewood, Colorado) permitiu o armazenamento das curvas de PA e FC pelo período de 10 horas, a partir do que, estudou-se:

- O comportamento da PAS, PAD e PAM (mmHg)
- O comportamento da FC (bpm)

Os resultados foram avaliados após a disposição dos parâmetros individuais de PA (PAS, PAD, PAM) e FC em planilhas eletrônicas, seguida de realização de análise estatística paramétrica e teste de múltiplas comparações.

Os monitores utilizados foram fabricados pela "SpaceLabs", modelo SL- 90207, que utilizam o método de oscilometria para determinar os níveis pressóricos e possuem aprovação da Associação para o Avanço de Instrumentos Médicos (AAMI) e da Sociedade Britânica de Hipertensão (BHS) (RIBEIRO, 2004).

A avaliação da calibração dos equipamentos foi realizada com o auxílio de um conector em T ligado a um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio, e um cilindro com dimensões adequadas ao manguito. Foram aceitos para o estudo os

monitores que tiveram uma diferença média menor ou igual a 5 mmHg, seguindo orientações do fabricante, baseadas na “National Standart for Measurement of Resting and Ambulatory Blood Pressure with Automated Sphygmomanometers”, sendo checados mensalmente.

A análise dos dados obtidos foi realizada com seu modelo de software específico. O monitor foi programado para realizar aferições de PA de 15 em 15 minutos no período diurno (6h – 22h) após sinal sonoro, e de 30 em 30 minutos no período noturno (22h – 6h), sem sinal sonoro. A PA é representada em milímetros de mercúrio (mmHg) e a FC em batimentos por minuto (bpm).

O manguito utilizado foi apropriado à circunferência do braço, segundo as especificações do fabricante, e adaptado ao membro superior não dominante.

Através da MAPA, foram obtidas medidas de PA por 24 horas, a partir do que, estudou-se:

- O comportamento da PAS, PAD e PAM (mmHg)
- O comportamento da FC (bpm)

3.7 - DROGAS UTILIZADAS

O cloridrato de bupropiona é comercializado no Brasil com a marca Zyban®, fabricado por GlaxoSmithKline Inc. (USA), embalado por GlaxoSmithKline (México), e dispensado sob prescrição médica.

Apresenta-se na forma de comprimidos de liberação lenta contendo:

- 150 mg de cloridrato de bupropiona
- Excipientes:

- Núcleo do comprimido: celulose microcristalina, hipromelosa, cloridrato de cisteína monohidratado e estearato de magnésio;
- Película de recobrimento: hipromelosa macrogol 400, dióxido de titânio (E171) e cera de carnaúba;
- Tintura de impressão: óxido de ferro negro (E172) e hipromelosa.

A nicotina de liberação transdérmica utilizada foi fabricada por Alza Corporation- California – USA, e distribuída no Brasil por SmithKline Beecham Brasil Ltda com a marca comercial Niquitin®, não requerendo prescrição médica. Cada adesivo contém 114 mg de nicotina, liberando 21 mg em 24 horas.

Todas as drogas utilizadas neste estudo foram adquiridas comercialmente, sendo que o placebo de bupropiona foi adquirido de farmácia de manipulação, mediante prescrição médica. Os voluntários receberam as drogas de forma fracionada, embaladas de forma idêntica.

3.8 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para as variáveis quantitativas (idade, IMC, tempo de tabagismo e resultados de exames laboratoriais) foram calculadas as médias (M) e os desvios-padrão (DP).

Realizou-se análises descritivas para todas as variáveis (PAS, PAD, PAM e FC) em cada grupo analisado (Controle, Placebo, Bupropiona, Nicotina transdérmica e Bupropiona associada à Nicotina transdérmica) e cada hora de observação (10 horas para o Finapres e 24 horas para a MAPA). Para explicar a variabilidade de cada variável em função dos fatores tempo e grupo, empregou-se a Análise de Variância (ANOVA) com dois fatores repetidos (porque os indivíduos participaram de todos os grupos e por todo o tempo de estudo), com transformação Rank. Quando houve significância no fator grupo realizou-se testes de comparação múltipla (Teste de Contraste) para identificar as diferenças estatísticas.

Outra maneira aplicada para comparar as medidas de PA entre os grupos foi o cálculo da Área sob a Curva (AUC) e da Área sob a Curva Incremental (AUCI). Para cada voluntário a PA foi plotada contra o tempo e a área foi determinada pela regra do trapézio. A AUCI foi obtida subtraindo-se a medida basal de cada ponto da curva antes de calcular a área. O método considerou o voluntário como unidade básica e usou a resposta de cada voluntário para construir um único número que sumarizou a curva resposta da cada pessoa.

Após o cálculo da AUC e AUCI, utilizou-se ANOVA com medidas repetidas (com transformação Rank) para cada grupo, testando diferenças entre os grupos.

Para todos os testes foi utilizado o nível de significância $(P) < 5\%$.



4 - RESULTADOS

4.1 - ANÁLISE DA AMOSTRA

Foram incluídos seis indivíduos no estudo, sendo quatro do sexo feminino e dois do sexo masculino; tabagistas de grau moderado (>15 cigarros/dia), sem evidências clínicas e/ou laboratoriais de doenças de qualquer ordem, exceto o tabagismo. A idade dos voluntários variou de 25 a 48 anos (média de 36 ± 9 anos); o índice de massa corpórea (IMC) de 20 a 24,5 (média de $23 \pm 1,5$ Kg/m²) e o tempo de tabagismo de 5 a 36 anos (média de 22 ± 11 anos). Todos os participantes apresentavam dependência à nicotina, com obtenção de escore maior que cinco na aplicação do teste de Fagerström (ANEXO 3). As características gerais da amostra estudada (sexo, raça e presença de antecedentes para DAC) encontram-se relacionadas no Quadro 1.

Quadro 1 - Características gerais da amostra

Características gerais da amostra (n/ %)							
Sexo			Raça			Antecedentes DAC	
Feminino		Masculino	B	N	P	Sim	Não
n	4	2	2	2	2	2	4
%	66,6	33,3	33,3	33,3	33,3	33,3	66,6

B= branco; N= negro; P= pardo; DAC= doença arterial coronária

O Quadro 2 apresenta os resultados dos exames complementares realizados, em média $\pm$ DP.

Quadro 2 - Resultados dos exames complementares

EXAMES LABORATORIAIS COMPLEMENTARES REALIZADOS (mg/dL)							
Voluntário	Glicemia	CT	TG	Uréia	Creatinina	TGO	TGP
1	80	193	156	26	1,01	26	29
2	85	187	62	62	1,16	25	37
3	81	162	108	23	1,15	16	12
4	78	174	65	31	0,6	13	9
5	75	152	74	17	0,89	18	11
6	87	162	69	16	0,82	16	20
Média	81	171	89	24	0,94	19	19
DP	4,43	15,95	36,82	6,79	0,21	5,29	11,2

CT= colesterol total

TG= triglicérides

TGO= transaminase glutâmica oxalacética

TGP= transaminase glutâmica pirúvica

DP= desvio-padrão

4.2 - ANÁLISE DA VARIAÇÃO DA PA PELOS SISTEMAS NÃO INVASIVOS FINAPRES E MAPA

Dados obtidos do sistema Finapres no sétimo dia do estudo, mostraram diferença estatisticamente significativa para os valores obtidos para a PAS, PAD e PAM entre os grupos estudados ($P < 0,05$) (Figura 7).

A utilização de adesivos de liberação transdérmica de nicotina, bupropiona ou ambos em associação, foi acompanhada de elevação significativa da PAS, PAD e PAM.

As maiores elevações de PAS utilizando-se bupropiona, nicotina transdérmica e ambas em associação, em comparação ao grupo-Controle, foram, respectivamente: de $110 \pm 2,1$ para 123 ± 4 mmHg (diferença média de $13 \pm 3,6$ mmHg; 12%; $P = 0,0191$; na quinta hora do estudo); de $108 \pm 1,6$ para $134 \pm 5,4$ mmHg ($26 \pm 6,1$ mmHg; 24%; $P = 0,0037$; na sétima hora do estudo), e de $113 \pm 1,7$ para $133 \pm 3,3$ mmHg ($20 \pm 3,7$ mmHg; 17,7%; $P = 0,0032$; na décima hora do estudo) (ANEXO 4).

Observou-se elevação significativa de PAS do grupo Bupropiona associada à Nicotina transdérmica, em comparação ao grupo Bupropiona (ANEXOS 4), o que ocorreu de forma transitória entre duas e quatro horas após início do estudo: de $111 \pm 3,2$ para $128 \pm 3,4$ mmHg ($17 \pm 4,5$ mmHg; 15,3%; $P = 0,0122$; na terceira hora do estudo). Elevação da PAS também foi observada no grupo Nicotina transdérmica, em comparação ao grupo Bupropiona associada à Nicotina transdérmica: de $120,6 \pm 6,1$ para $134,6 \pm 5,4$ mmHg ($14 \pm 6,8$ mmHg; 11,6%; $P = 0,009$; na sétima hora), e no grupo Nicotina transdérmica em comparação ao grupo Bupropiona: de $120 \pm 5,4$ para $135 \pm 5,4$ mmHg ($15 \pm 8,1$ mmHg; 12%; $P = 0,0392$, sétima hora do estudo).

Observou-se elevação significativa da PAS nos grupos Bupropiona, Nicotina transdérmica e ambas em associação, em comparação ao grupo Placebo, o que ocorreu de forma transitória. As maiores elevações de PAS utilizando-se bupropiona, nicotina transdérmica e ambas em associação, em comparação ao grupo Placebo, foram, respectivamente: de $107 \pm 3,7$ para 123 ± 4 mmHg (diferença média de $16 \pm 5,1$ mmHg; 15%; $P = 0,0371$; na quinta hora do estudo); de 106 ± 1 para $134 \pm 5,4$ mmHg (28 ± 5 mmHg; 26,4%; $P = 0,0036$; na sétima hora do estudo), e de $109 \pm 3,9$ para $131 \pm 2,4$ mmHg ($22 \pm 3,2$ mmHg; 20%; $P = 0,0012$; na quarta hora do estudo) (ANEXO 4).

O grupo Placebo apresentou elevação significativa da PAS em comparação com o grupo-Controle apenas na sétima hora do estudo e, por tratar-se de uma alteração isolada e transitória, não foi considerada na análise dos resultados, pois não foi clinicamente significativa.

Observou-se nítida elevação da PAS nos grupos Bupropiona, Nicotina transdérmica e no grupo Bupropiona associada à Nicotina transdérmica em comparação ao Controle e ao Placebo. Embora as medidas máximas de PAS tenham sido obtidas no grupo Nicotina transdérmica, a elevação mais sustentada (por maior período) foi observada no grupo Bupropiona associada à Nicotina transdérmica.

Avaliando-se a PAM, as maiores elevações observadas, utilizando-se bupropiona, nicotina transdérmica e ambas em associação, em comparação ao grupo-Controle, foram, respectivamente: de $81 \pm 2,1$ para $95 \pm 4,1$ mmHg ($14 \pm 4,6$ mmHg; 17,3%; $P = 0,0370$; na oitava hora do estudo); de $84 \pm 1,8$ para $96 \pm 2,7$ mmHg ($12 \pm 3,5$ mmHg; 14,3%; $P = 0,0064$; na sétima hora do estudo), e de 85 ± 1 para $98 \pm 2,8$ mmHg (13 ± 3 mmHg; 15,3%; $P = 0,0086$; na décima hora do estudo) (ANEXO 5).

Verificou-se elevação significativa de PAM no grupo Nicotina transdérmica, em comparação ao grupo Bupropiona associada à Nicotina transdérmica: de $89 \pm 5,7$ para $96 \pm 2,7$ mmHg ($7 \pm 3,6$ mmHg; 7,9%; $P = 0,0411$; na sétima hora). Entre os grupos Bupropiona, Nicotina transdérmica e grupo Bupropiona e Nicotina transdérmica associadas, não foram observadas alterações significativas.

Comparando com o Placebo, os valores obtidos de PAM nos demais grupos apresentaram elevações transitórias. As maiores elevações observadas nos grupos Nicotina transdérmica, Bupropiona e Bupropiona associada à Nicotina transdérmica foram, respectivamente: de $83 \pm 1,0$ para $96 \pm 2,7$ mmHg ($13 \pm 6,0$ mmHg; 15,6%; $P = 0,0059$, na sétima hora), de $83 \pm 2,0$ para $91 \pm 1,4$ mmHg ($8 \pm 3,2$ mmHg; 9,6%; $P = 0,0461$, na quinta hora), e de $84 \pm 2,00$ para $100 \pm 2,3$ mmHg ($16 \pm 2,8$ mmHg; 19%; $P = 0,0024$, quarta hora do estudo) (ANEXO 5). As medidas máximas de PAM foram obtidas no grupo Nicotina transdérmica, e a elevação mais sustentada, no grupo Bupropiona associada à Nicotina transdérmica.

Alterações significativas da PAM foram observadas no grupo Placebo comparando-se com o grupo-Controle, a partir da sexta hora do estudo. A maior elevação foi de $82,5 \pm 1,5$ para $86,5 \pm 1,6$ mmHg ($4 \pm 1,5$ mmHg; 4,8%; $P = 0,0018$; décima hora do estudo).

Para a PAD, as maiores elevações observadas, utilizando-se bupropiona, nicotina transdérmica e ambas associadas, em comparação ao grupo-Controle, foram, respectivamente: de $69 \pm 1,6$ para $78 \pm 2,4$ mmHg

($9 \pm 2,6$ mmHg; 13%; $P = 0,0163$; na décima hora do estudo); de 68 ± 2 para 80 ± 2 mmHg ($12 \pm 2,7$ mmHg; 17,6%; $P = 0,0087$; na sétima hora do estudo), e de $69 \pm 1,6$ para $79 \pm 3,8$ mmHg ($10 \pm 3,3$ mmHg; 14,5%; $P = 0,0342$; na décima hora do estudo) (ANEXO 6). Não foram observadas alterações significativas de PAD comparando-se os grupos Bupropiona, Nicotina transdérmica e grupo Bupropiona associada à Nicotina transdérmica entre si e nem comparando-os ao Placebo.

Elevação significativa da PAD no grupo Placebo, em comparação ao grupo-Controle, ocorreu apenas no final do estudo, a partir da nona hora. A maior elevação: de $69 \pm 1,6$ para $78 \pm 1,5$ mmHg ($9 \pm 1,2$ mmHg; 13%; $P = 0,0018$) foi observada na décima hora. O efeito placebo nas cifras pressóricas ocorreu de forma transitória e dentro do esperado. A resposta pressórica não foi acompanhada de sintomas clínicos relevantes, como taquicardia ou cefaléia, que pudessem ser considerados efeitos biológicos importantes e motivassem a interrupção do estudo.

As maiores elevações de PAD foram observadas no grupo Nicotina transdérmica, bem como a elevação mais sustentada.

O comportamento da FC não acompanhou o comportamento da PA (ANEXO 7). A FC sofreu pequena elevação durante o estudo, atingindo valores significativos na nona hora após início do estudo, em comparação ao grupo-Controle: de $61,2 \pm 1,8$ para $67,8 \pm 3,2$ bpm no grupo Nicotina transdérmica ($6,6 \pm 1,8$ bpm; 10,8%; $P = 0,0189$), e de $61,2 \pm 1,8$ para $67,3 \pm 1,6$ bpm no grupo Bupropiona associada à Nicotina transdérmica ($6,1 \pm 1,7$ bpm; 10%; $P = 0,0308$).

Comparando-se com o grupo Placebo, os grupos Nicotina transdérmica e Bupropiona associada à Nicotina transdérmica, apresentaram elevação significativa da FC na terceira hora: de $59 \pm 3,0$ para $64 \pm 2,1$ bpm ($5 \pm 1,8$ bpm; 8,5%; $P = 0,0476$); e de $59 \pm 3,0$ para $65 \pm 1,9$ bpm ($6 \pm 2,2$ bpm; 10%; $P = 0,0334$), respectivamente; permanecendo elevada na quarta hora do estudo: de $58 \pm 2,6$ para $64,5 \pm 1,8$ bpm ($6,5 \pm 0,81$ bpm; 11,2%;

P = 0,0144); e de $58 \pm 2,6$ para $65 \pm 2,9$ bpm ($7,0 \pm 0,93$ bpm; 12%; P = 0,0009), respectivamente. Comparando-se o grupo-Controle com o Placebo, ocorreram alterações significativas da FC no grupo-Controle na terceira e quarta horas do estudo, sendo que a maior elevação foi observada na quarta hora: de $58 \pm 2,6$ para $63 \pm 2,7$ bpm ($5 \pm 1,5$ bpm; 8,6%; P = 0,0279), clinicamente não significante.

Comparando os valores de FC obtidos entre os grupos Bupropiona, Nicotina transdérmica e Bupropiona associada à Nicotina transdérmica, verificou-se elevação transitória significativa apenas entre os grupos Bupropiona e Nicotina transdérmica, na sétima hora: de $61 \pm 1,4$ para $67 \pm 2,1$ bpm ($6 \pm 0,89$ bpm; 9,8%; P = 0,0247).

Não concordantes com os resultados obtidos de PA pelo Finapres, os valores obtidos durante 24 horas de mensuração pela MAPA mostraram pequena elevação, sem significância estatística para PAS, PAD, PAM e FC (Figura 8) quando os grupos Bupropiona, Nicotina Transdérmica e ambos em associação foram comparados ao Controle e Placebo e entre si (ANEXOS 8 a 11). Os valores de PA obtidos para os diferentes grupos, pela MAPA, foram considerados dentro das cifras desejáveis, segundo critérios das Diretrizes para o uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial III (2001) (ANEXO 12).

Avaliando-se o comportamento da PA por meio da análise de AUC e AUCI, observou-se que as cifras pressóricas máximas de PAS foram obtidas no grupo Nicotina transdérmica, as cifras máximas de PAM nos grupos Bupropiona (em comparação ao Controle) e Nicotina transdérmica (em comparação ao grupo Bupropiona associada à Nicotina transdérmica), e de PAD, no grupo Nicotina transdérmica. As elevações mais sustentadas de PAS e de PAM foram observadas no grupo Bupropiona em associação à Nicotina transdérmica e de PAD, no grupo Nicotina transdérmica.

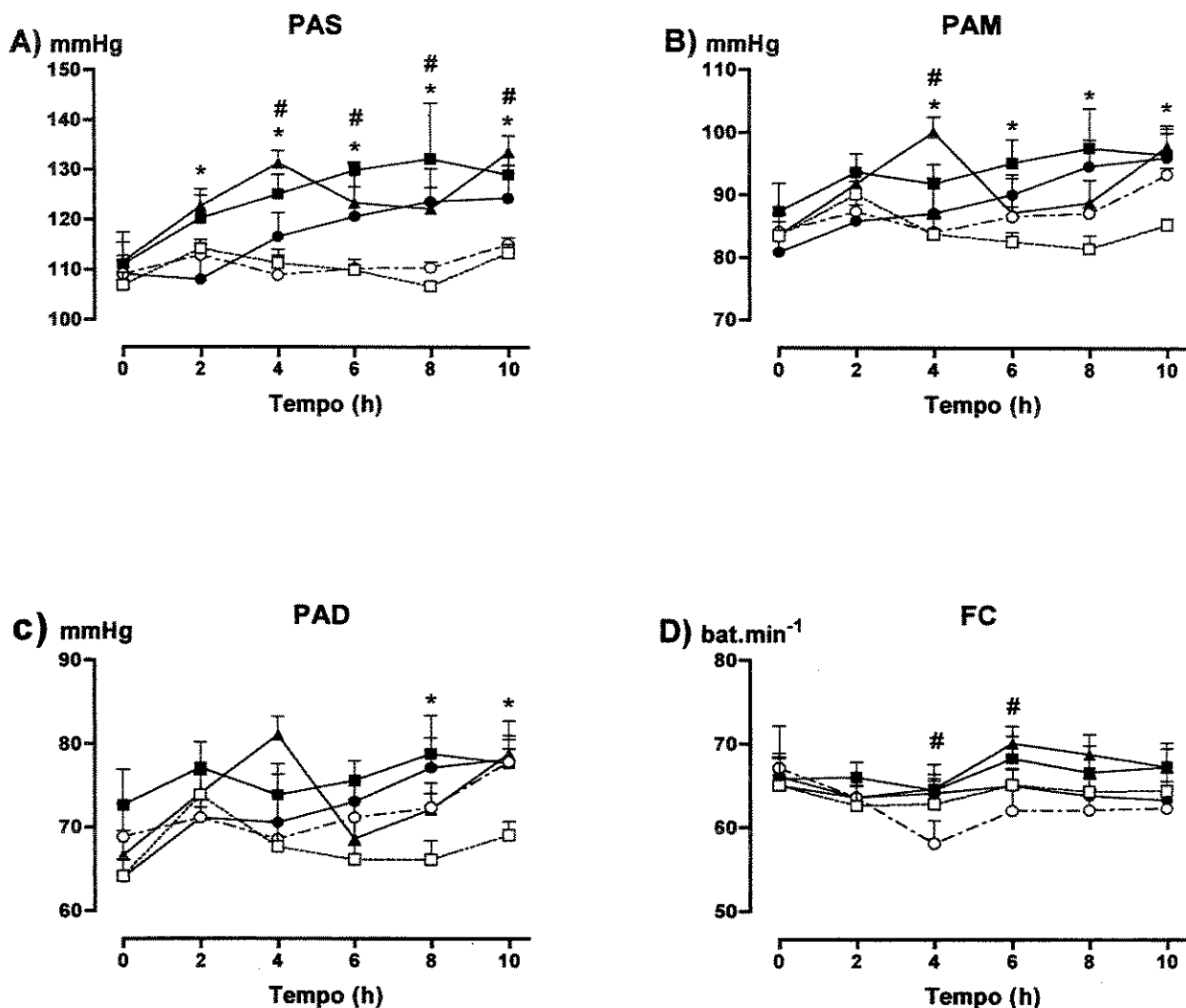


Figura 7 – Comportamentos da PA e da FC, avaliados por Finapres no período de 10 horas. A) Pressão arterial sistólica (PAS); B) pressão arterial média (PAM); C) pressão arterial diastólica (PAD); D) frequência cardíaca (FC) aferidas pelo Sistema Finapres (batimento a batimento) por período de 10 h (08:00-18:00h) durante abstenção do ato de fumar. Tempo 0 (basal) indica a medida obtida imediatamente após o último cigarro tragado. (□) Controle; (○) Placebo; (●) Bupropiona; (■) Nicotina transdérmica; (▲) Bupropiona associada com nicotina transdérmica. Os pontos correspondem a valores expressos em média $\pm$ EPM. * $P < 0.05$ versus Controle, # $P < 0.05$ versus Placebo.

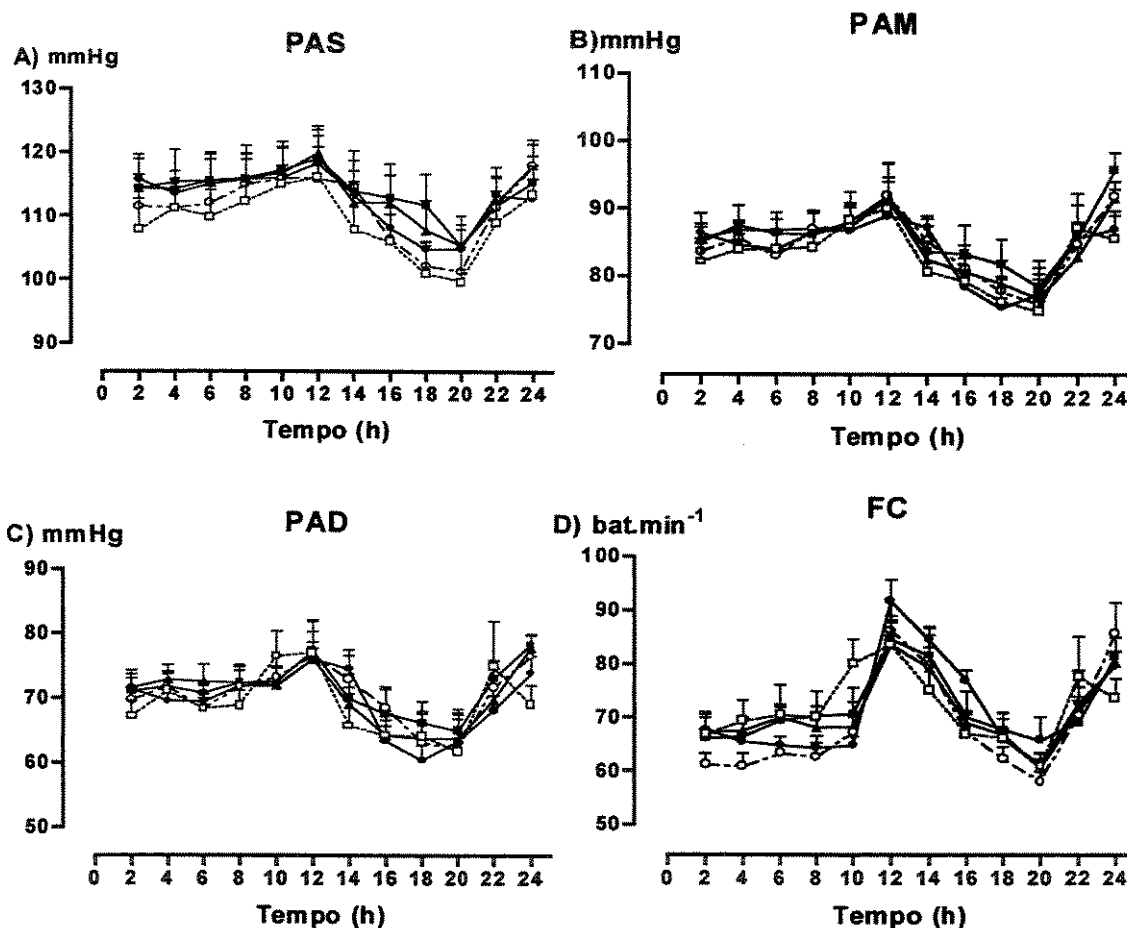


Figura 8 - Comportamentos da PA e da FC avaliados pela MAPA no período de 24 horas. A) Pressão arterial sistólica (PAS); B) Pressão arterial média (PAM); C) Pressão arterial diastólica (PAD); D) Frequência cardíaca (FC) durante monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) por 24 horas nos cinco diferentes grupos. Valores médios obtidos durante períodos de duas horas, média $\pm$ erro padrão da média. O tempo zero indica a média das medidas obtidas imediatamente antes do último cigarro tragado. Período avaliado: 08:00 (dia 1) – 08:00 hs (dia 2). Os dados mostraram ausência de significância estatística entre os grupos. (□) Grupo-Controle; (○) Grupo Placebo; (●) Grupo Bupropiona; (■) Grupo Nicotina transdérmica; (▲) Grupo Bupropiona associada à Nicotina transdérmica (n=6). Não foi observada diferença estatisticamente significante entre os grupos.

4.3 - CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DOS EXAMES DE MAPA REALIZADOS

Considerou-se exames adequados aqueles que obtiveram no mínimo 80% de leituras válidas, 22 horas de gravação e com perda de leituras por período inferior a duas horas contínuas, de acordo com as sugestões propostas pelas DIRETRIZES PARA USO DA MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL III (2001).

Quadro 3 - Características técnicas dos exames da MAPA realizados

Características	Média $\pm$ DP
N	06
Número de exames MAPA	30
Duração (horas)	23 $\pm$ 1
Medidas realizadas (n)	73 $\pm$ 9
Medidas válidas (%)	90 $\pm$ 5

DP= desvio-padrão

4.4 - ANÁLISE DA VARIAÇÃO DA PA NO PERÍODO DE 24 HORAS PELA MAPA

Obteve-se, através da MAPA, os valores médios de PA (mmHg) de todos os grupos nos períodos de vigília (6:00- 22:00 h), de sono (22:00-6:00 h), e de 24 horas (bem como a diferença vigília-sono, em %). Foram comparados com os valores sugeridos como normais, limítrofes e anormais pelas DIRETRIZES PARA O USO DA MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL III (2001) (ANEXO 11).

Foi observado que todas as medidas mantiveram-se dentro dos valores normais, embora tenha ocorrido variação entre os grupos. Não foram observados picos tensionais e episódios de hipotensão. Os valores mais baixos de PA foram obtidos no grupo-Controle. As maiores variações ocorreram nos grupos Nicotina transdérmica (NT), Bupropiona (BUP) e Bupropiona + Nicotina transdérmica (BUP +NT), comparando-se com o controle.



5 - DISCUSSÃO

Este estudo foi desenhado para investigar e comparar os efeitos da bupropiona, isolada ou associada à nicotina de liberação transdérmica, sobre a PA e a FC de tabagistas de grau moderado durante a interrupção do ato de fumar. Os resultados demonstram claramente que o uso de bupropiona, de nicotina transdérmica ou ambas em associação, causa elevação significativa dos parâmetros de PA analisados, quando mensurados pelo sistema Finapres.

Este é o primeiro estudo que avaliou os efeitos da bupropiona e da nicotina transdérmica sobre a PA e a FC pelo período de 24 horas utilizando dois métodos de monitorização não-invasiva da PA, de forma randomizada, nos mesmos indivíduos. Não houve outro trabalho para comparar os resultados obtidos neste estudo.

Alguns estudos demonstraram que o ato de fumar eleva a PA entre 5 e 10 mmHg por 30–40 minutos e aumenta a FC em 10 a 20 batimentos por minuto (bpm) (CRYER et al., 1976; GREEN et al., 1986; BENOWITZ et al., 1988; BENOWITZ e GOURLAY, 1997).

Sabe-se que a nicotina possui efeitos cardiovasculares complexos, estimula o sistema nervoso simpático (CRYER et al., 1976), excita receptores nicotínicos colinérgicos na medula espinhal, em gânglios autonômicos, e promove a descarga de adrenalina da medula adrenal (MARANO et al., 1999). Desta forma, suas múltiplas ações acarretam elevação da PA e da FC (ARONOW et al., 1971; GRASSI et al., 1994; BENOWITZ e GOURLAY, 1997), da contratilidade miocárdica e fluxo sanguíneo coronário (BENOWITZ, 1986; BENOWITZ et al., 1988; KHOSLA et al., 1994; CHALON et al., 2000). O efeito agudo da exposição à nicotina *in vivo* no tônus vascular é determinado pelo balanço entre suas ações centrais e periféricas (BENOWITZ e GOURLAY, 1997).

Estudos sugerem que o tabagismo está associado com disfunção endotelial provavelmente em virtude do decréscimo da disponibilidade de óxido nítrico (NO) derivado do endotélio (MOTOYAMA et al., 1997; MORENO JR et al., 1998; YUGAR-TOLEDO et al., 2004) e que a nicotina altera a dilatação de arteríolas devido o incremento da formação de ânions superóxido e conseqüente

inativação do óxido nítrico (MAYHAN et al., 1999). Assim, danos oxidativos induzidos por radicais livres, podem estar envolvidos na patogênese das doenças arteriais associadas ao tabagismo (REILLY et al., 1996).

CHALON et al. (2000) demonstrou, recentemente, um efeito local e direto da nicotina no endotélio assim como a presença de receptores para acetilcolina (AChRs) sensíveis à nicotina em cultura de células endoteliais de artéria aorta humana, similares aos encontrados em gânglios neuronais (MACKLIN et al., 1998). Portanto, a estimulação dos receptores nicotínicos pela nicotina em células endoteliais pode mediar os efeitos da nicotina no sistema vascular (MACKLIN et al., 1998). Alguns estudos verificaram que a nicotina transdérmica mimetiza a disfunção endotelial provocada pelo tabagismo e promove elevação da concentração plasmática de tromboxane B₂ (TXB₂) (SABHA et al., 2000; TANUS-SANTOS et al., 2001) e de sua excreção (BENOWITZ et al., 1993).

Baseado nesses relatos presume-se que a elevação da PA observada nos grupos Nicotina transdérmica e Bupropiona associada à Nicotina transdérmica, poderia ser explicada pelos mecanismos de ação central e periférico da nicotina presente no adesivo, bem como seu efeito no endotélio (promovendo decréscimo da disponibilidade ou inativação do NO por radicais livres, ou ainda, pela estimulação de receptores nicotínicos endoteliais), muito embora não seja possível determinar se esses efeitos ocorrem diretamente nas células endoteliais ou indiretamente, pela alteração no sistema nervoso autônomo, o que afetaria a PA, o fluxo, e a resistência vascular (CLOUSE et al., 2000).

Embora BENOWITZ et al. (2002) e LAVELLE et al. (2003) tenham observado que o adesivo de nicotina apresenta menor efeito na FC e na PA quando comparado ao cigarro; BOLINDER e FAIREL (1998) verificaram níveis significativamente maiores de PA em tabagistas e usuários de nicotina transdérmica em comparação à não-fumantes. Os autores sustentam que a terapia de reposição de nicotina como substituta ao cigarro, parece não reverter totalmente os riscos cardiovasculares associados ao tabagismo. Salientando esta

hipótese, TANUS-SANTOS et al. (2001) demonstraram que a nicotina transdérmica (21 mg), estudada por quatro horas, causa elevação da PA e da FC em normotensos fumantes e não-fumantes.

Em concordância com esses achados, observou-se aqui aumento significativo da PA após duas horas do início do estudo ($P < 0,05$), o que provavelmente poderia refletir o aumento gradual da concentração sérica da nicotina nos indivíduos estudados, pois, os efeitos cardiovasculares da nicotina transdérmica foram avaliados quando sua taxa de absorção era a maior possível, normalmente de seis a 12 horas depois de colocado o "patch" (BENOWITZ et al., 1991).

Demonstrou-se, recentemente, que a nicotina transdérmica (21 mg), não apresenta diferença significativa na PA e FC de hipertensos fumantes (TANUS-SANTOS et al., 2001), provavelmente devido à tolerância aos efeitos pressores da nicotina (PARATI et al., 1988). Há evidências de que a tolerância aguda parece envolver decréscimo da sensibilidade de receptores nicotínicos "down regulation" (ACETO et al., 1986), enquanto a tolerância crônica parece estar associada com o aumento do número de receptores nicotínicos (WONNACOTT, 1990) e decréscimo da sensibilidade de barorreceptores (GRASSI et al., 1994; FATTINGER et al., 1997; MANCIA et al., 1997; GERHARDT et al., 1999a; GERHARDT et al., 1999b; TANUS-SANTOS et al., 2000).

Apesar da elevação estatisticamente significativa da PAS observada neste estudo, esta não apresentou elevação clinicamente significativa, permanecendo dentro da classificação considerada como normal ($< 130/85$ mmHg) e limítrofe (PAS 130-139 mmHg e PAD 85-89 mmHg) sugerida pelas IV DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL (2004). Tal comportamento pode sugerir o desenvolvimento de um quadro de tolerância aos efeitos pressores da nicotina transdérmica, pois os voluntários estudados são tabagistas crônicos e, embora tenham permanecido em abstenção ao ato de fumar pelo período de dez horas, fumaram normalmente durante a primeira fase do estudo, bem como imediatamente antes do início da monitorização da PA e da FC.

Vários estudos, nas últimas duas décadas, têm especulado a ação da nicotina no sistema nervoso e seus efeitos sobre a PA e a FC. Embora ROBERTSON et al. (1988) tenham verificado que a aplicação de microinjeção de nicotina no *nucleus tractus solitarius* (região bulbar de conexão barorreceptora central), causa diminuição significativa da PA e da FC, e WADA et al. (1989) e FERREIRA et al. (2000) tenham detectado a presença de subunidades de receptores nicotínicos do tipo $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$ e $\beta 2$ neste local, a subunidade envolvida na alteração da PA e FC, permanece não especificada. Efeito contrário foi observado por SUNDARAM e SAPRU (1988) e posteriormente por TSENG et al. (1993) e TSENG et al. (1994), que observaram elevação da PA e da FC após a aplicação de microinjeção de nicotina na região rostral ventrolateral da medula (RVLM).

FERREIRA et al. (2000) observaram que a microinjeção de nicotina no *nucleus tractus solitarius* produz diminuição dose-dependente de PA média e FC, não afetada pela vagotomia, concluindo que a redução de PA e de FC observada, não é mediada pelo nervo vago, mas ocorre devido inibição da ação do sistema nervoso simpático nos vasos periféricos. Os autores verificaram também, que a exposição à nicotina por dez dias causou dessensibilização de receptores nicotínicos no *nucleus tractus solitarius*.

Em estudo *in vivo* (SOROKO e MAXWELL, 1983) a bupropiona não demonstrou ação simpatomimética central ou periférica em cães, gatos, e em ratos. SOROKO e MAXWELL (1983) observaram que a bupropiona aumentou transitoriamente a FC em 34% e reduziu a PAM em 65% em cães anestesiados (10 mg/Kg), mas o efeito foi menor quando a infusão foi lenta (2 mg/Kg/min): aumentou em 20-25% a FC e reduziu a PAM em 5-10%. Em cães conscientes a elevação foi de 20% após 45 minutos. Há relato na literatura, de elevação significativa de PA e não significativa de FC com o uso de bupropiona em humanos (ROOSE et al., 1991).

Consistente com esses dados foi observado neste estudo elevação da PA nos grupos Bupropiona e Bupropiona associada à Nicotina transdérmica, bem como elevação transitória da FC. Este comportamento poderia refletir o aumento gradual da concentração sérica da bupropiona e da hidroxibupropiona (seu principal metabólito ativo), pois, assim como ocorreu com a nicotina transdérmica, os seus efeitos cardiovasculares foram avaliados quando a taxa de absorção era a maior possível, normalmente entre 100 minutos e três horas (FINDLAY et al., 1981; LAIZURE et al., 1985) e 6 horas, respectivamente (LAIZURE et al., 1985).

O mecanismo de ação da bupropiona na cessação do tabagismo não é totalmente conhecido, assim como seus efeitos sobre a PA, FC e na disfunção endotelial. FRYER e LUKAS (1999), apresentaram a primeira evidência que a bupropiona possui potente ação bloqueadora não competitiva em diferentes subtipos de receptores para a acetilcolina (nAChR) musculares ($\alpha 1\beta 1 \gamma \delta$ -nAChR) e ganglionares ($\alpha 3\beta 4$ -nAChR e $\alpha 5\beta 2$ -nAChR), sugerindo que talvez este mecanismo, quando associado à terapia de reposição de nicotina, pode facilitar o processo de cessação do hábito de fumar, pois, receptores nicotínicos estão presentes no sistema neural de recompensa (ULLOQUE, 1999; KAPLAN e SADDOCK, 2000).

Embora SOROKO e MAXWELL (1983) tenham verificado que a bupropiona não inibe a recaptção de noradrenalina e adrenalina em terminações nervosas periféricas, sugere-se que, possivelmente, um bloqueio não competitivo de receptores nicotínicos ganglionares pela bupropiona, ocasionando a inibição da estimulação ganglionar e da liberação de catecolaminas pela adrenal, poderia explicar a menor elevação de PAS, PAD e PAM observadas no grupo Bupropiona associada à Nicotina transdérmica, em comparação ao grupo Nicotina transdérmica ($20 \pm 3,7$ mmHg, $10 \pm 3,3$ mmHg, $13 \pm 3,3$ mmHg, e 26 ± 6 mmHg, $12 \pm 6,1$ mmHg, $12 \pm 3,5$ mmHg, respectivamente). Outra hipótese, ainda não descrita na literatura, seria a ocorrência de um possível antagonismo da bupropiona com a nicotina em subunidades de receptores nicotínicos neurais no *nucleus tractus solitarius*

($\alpha 3$, $\alpha 5$ e $\beta 4$) que alteram a função cardiovascular, o que explicaria a elevação significativa da PA observada no grupo Bupropiona e menor elevação da PA no grupo Bupropiona associada à Nicotina.

Evidenciou-se em estudos com ratos e porcos, que a concentração de bupropiona no sistema nervoso central atinge níveis sete a nove vezes superiores que no plasma, sugerindo que seus efeitos sejam mais pronunciados em receptores nicotínicos centrais (SUCKOW et al., 1986). FERRIS e COOPER (1993) verificaram possível ação da bupropiona em receptores α -adrenérgicos e β -adrenérgicos. Este dado sugere que a bupropiona pode exercer seus efeitos farmacológicos por algum mecanismo noradrenérgico ainda não identificado (FERRIS e COOPER, 1993).

Embora esses achados não possam ser totalmente extrapolados para humanos, supõe-se que um possível mecanismo de ação central da bupropiona, assim como a nicotina, poderia resultar na descarga do sistema nervoso simpático, explicando a elevação da PA observada neste estudo nos grupos Bupropiona e Bupropiona associada à Nicotina transdérmica, embora não existam relatos na literatura elucidando esses efeitos.

O comportamento da FC em todos os grupos estudados não acompanhou a elevação da PA, apresentando elevações transitórias durante o período de dez horas. Podem ser propostas várias hipóteses para o resultado obtido: o tônus do sistema nervoso simpático pode ter sido reduzido em função dos voluntários permanecerem em decúbito dorsal e em sonolência; pode ter ocorrido um efeito direto da nicotina no endotélio (como mencionado anteriormente); utilização de doses terapêuticas de bupropiona e de nicotina transdérmica no protocolo do estudo; e se o número de voluntários fosse maior o efeito na FC poderia ter sido mais pronunciado.

Apesar do tabagismo estar associado com sinais de predominância de controle autonômico no nodo sinoatrial (LUCINI et al., 1998), a elevação pouco significativa e transitória da FC observada nos grupos estudados, é concordante

com estudos prévios, onde observou-se rápido desenvolvimento de tolerância com o uso de nicotina (FATTINGER et al., 1997) e FC inalterada em fumantes (LUCINI et al., 1998).

Quanto aos métodos de monitorização de PA empregados, verificou-se elevação significativa da PA nos grupos Bupropiona, Nicotina transdérmica e Bupropiona em associação à Nicotina transdérmica, obtida pelo sistema Finapres, o que não ocorreu com a MAPA. O sistema Finapres mostrou maior sensibilidade na monitorização da PA, embora ambos sejam métodos com princípios e técnicas que diferem e, compará-los não foi objetivo deste estudo.

Sabe-se que a pressão arterial digital difere daquela medida nas artérias radial ou braquial, e essa diferença não está bem caracterizada no homem (STOKES et al., 1991). Ambos os métodos (Finapres e MAPA), possuem vantagens e limitações. De fato, o sistema Finapres (batimento a batimento) apresenta maior sensibilidade que a MAPA na obtenção dos parâmetros avaliados, similares aos obtidos na monitorização intra-arterial (PARATI et al., 1989; GORBACK et al., 1991). Por outro lado, JONES et al. (1992) mostraram que o aparelho Finapres demonstrou redução na acurácia relacionada ao tempo.

O desenvolvimento de vasoconstrição periférica, em virtude do aumento da atividade do sistema nervoso autônomo, tem sido considerado como a causa mais provável para o decréscimo da acurácia do Finapres em artérias digitais (AITKEN et al., 1991). Para minimizar os efeitos desta limitação os voluntários foram submetidos à intervalos periódicos padronizados.

Alguns estudos mostraram que o Finapres possui tendência de superestimar a PAD e a PAM em 5-8 mmHg (JONES et al., 1992; AITKEN et al., 1991), enquanto outro demonstrou que o Finapres subestima a PA em 1 mmHg em comparação ao método oscilométrico de aferição de PA (PACE e EAST, 1991).

Estudo comparando a MAPA com medidas consecutivas do esfigmomanômetro obteve resultados semelhantes entre ambos, embora a MAPA possua a vantagem de fornecer a FC (OMBONI et al., 1998).

Alguns aspectos metodológicos devem ser considerados. Primeiro, os voluntários eram fumantes de grau moderado saudáveis e normotensos. Assim, os achados não podem ser extrapolados para hipertensos ou fumantes pesados, porque a resposta à nicotina transdérmica e à bupropiona, em fumantes moderados, pode não ser a mesma. Segundo, por questões éticas, o número de voluntários sadios foi pequeno. Terceiro, em ambos os métodos de monitorização de PA utilizados no estudo, o grupo analisado que obteve maior elevação das cifras pressóricas foi o grupo Nicotina transdérmica. No entanto, a elevação foi temporária e transitória e os voluntários não ficaram hipertensos após o estudo. Quarto, o desenho deste estudo não permite assegurar que a bupropiona isolada ou em associação à nicotina transdérmica é totalmente segura para fumantes normotensos ou hipertensos. Para esta conclusão seria necessário um número maior de voluntários envolvidos no estudo e uma avaliação de longo prazo.

Outro comentário refere-se à ausência, no presente estudo, da quantificação de catecolaminas na urina, que seria útil para avaliar a função adrenérgica e clarificar os efeitos do adesivo de nicotina e da bupropiona em tabagistas de grau moderado. Entretanto, esses dados, assim como a correlação farmacocinética/farmacodinâmica de ambas as substâncias, não eram alvo deste estudo.

Estudos adicionais envolvendo a associação entre ambas as substâncias em fumantes hipertensos e fumantes pesados devem ser realizados para verificação da segurança nesses indivíduos que constituem pacientes de maior risco cardiovascular.



6 - CONCLUSÃO

Os resultados obtidos indicam que:

- a) A bupropiona, isolada ou associada à nicotina transdérmica, eleva a PA (PAS, PAD e PAM) de tabagistas de grau moderado nas primeiras dez horas após a interrupção do ato de fumar.
- b) Não há adição ou potencialização do efeito da bupropiona quando associada à nicotina de liberação transdérmica.
- c) O aumento da PA não foi acompanhado de alterações significativas da FC.



7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACETO, M. D.; TUCKERS, S. M.; FERGUSON, G. S.; HINSON, J. R. Rapid and brief tolerance to (+) and (-) nicotine in unanesthetized rats. **Eur J Pharmacol**, 132: 213-18, 1986.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTO – Bupropion y riesgo de convulsiones: cambios en la información de seguridad del producto. Madrid. **División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia de la agencia Española del medicamento**, 2001. 2p.

AITKEN, H. A.; TODD, J. G.; KENNY, G. N. C. Comparison of the Finapres and direct arterial pressure monitoring during profound hypotensive anaesthesia. **British Journal of Anaesthesia**, 67: 36-40, 1991.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Practice Guideline for the treatment of patients with nicotine dependence. **The American Journal of Psychiatry**, 151: 1-31, 1996.

AMERICAN THORACIC SOCIETY. Cigarette smoking and health. **American Journal Respiratory Crit Care Medicine**, 153: 861-5, 1996.

ARONOW, W. S.; DENDIGER, J.; ROKAW, S. N. Heart rate and carbon monoxide level after smoking high, low and no nicotine cigarettes. A study in males patients with angina pectoris. **Ann Intern Med**, 74: 697-702, 1971.

ASCHER, J. A.; COLE, J. O.; COLIN, J. N.; FEIGHNER, J. P.; FERRIS, R. M.; FIBIGER, H. C. et al. Bupropion: a review of its mechanisms of antidepressant activity. **Journal Clin Psychiatry**, 56: 395-401, 1995.

AUBIN, H. J. Tolerability and safety of sustained-release bupropion in the management of smoking cessation. **Drugs**, 62(Supl 2): 45-52, 2002.

ASMAR, R. G.; GIRARD, X. J.; BRAHIMI, M.; SAFAVIAN, A.; SAFAR, M. E. Ambulatory blood pressure measurement, smoking and abnormalities of glucose and lipidic metabolism in essential hypertension. **J Hypertens**, 10(2): 181-7, 1992.

BALFOUR, D. J. The effects of nicotine on brain neurotransmitter systems. **Pharmacol Ther**, 16: 269-82, 1982.

BEAR, M. F.; CONNORS, B. W.; PARADISO, M. A. **Neurociências - desvendando o sistema nervoso**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2002. p.131-62.

BENOWITZ, N. L.; JACOB III, P.; JONES, R. T. Interindividual variability in the metabolism and cardiovascular effects of nicotine in man. **J Pharmacol Exp Ther**, 221: 368-72, 1982.

BENOWITZ, N. L. Clinical pharmacology of nicotine. **Ann Rev Med**, 37: 21-32, 1986.

BENOWITZ, N. L. Drug therapy: pharmacologic aspects of cigarette smoking and nicotine addiction. **The New England Journal of Medicine**, 319: 1318-30, 1988.

BENOWITZ, N. L.; JACOB III, P. Intravenous nicotine replacement surppresses nicotine intake from cigarette smoking. **J Pharmacol Exp Ther**, 254: 1000-5, 1990.

BENOWITZ, N. L.; CHAN, K.; DENARO, C. P.; JACOB III, P. Stable isotope method for studying transdermal drug absorption: the nicotine patch. **Clin Pharmacol Ther**, 50: 286-93, 1991.

BENOWITZ, N. L. Cigarette smoking and nicotine adiction. **Med Clin North Am**, 76: 415-37, 1992.

BENOWITZ, N. L.; JACOB III, P. Nicotine and cotinine elimination pharmacokinetics in smokers and nonsmokers. **Clin Pharmacol Ther**, 53: 316-23, 1993.

BENOWITZ, N. L.; GARRET, M. D.; FITZGERALD, G. A.; WILSON, M.; ZHANG, Q. Nicotine effects on eicosanoid formation and hemostatic function: comparison of transdermal nicotine and cigarette smoking. **Journal of Am Coll Cardiol**, 22:1159-67, 1993.

BENOWITZ, N. L.; GOURLAY, S. G. Cardiovascular toxicity of nicotine: implications for nicotine replacement therapy. **Journal of Am Coll Cardiol**, 29 (7): 1422-31, 1997.

BENOWITZ, N. L. Clinical pharmacology of inhaled drugs of abuse: implications in understanding nicotine dependence. In: CHIANG, C. N.; HAWS, R. L., Editor. **Research findings on smoking of abuse substances**. Washington DC: NIDA Res Monogr, 1900-12, 2002.

BENOWITZ, N. L.; HANSSON, A.; JACOB III, P. Cardiovascular effects of nasal and transdermal nicotine and cigarette smoking. **Hypertension**, 39: 1107-12, 2002.

BOLINDER, G.; FAIRE, U. Ambulatory 24-h blood pressure monitoring in healthy, middle aged smokeless tobacco users, smokers, and nontobacco users. **Am J Hypertension**, 11: 1153-63, 1998.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação Nacional de Controle de Tabagismo e Prevenção Primária - CONTAPP – **Tabagismo: prevenção e tratamento**. Rio de Janeiro, Centro de Documentação do Ministério da Saúde, 1996. 17p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância - CONPREV – **Abordagem e tratamento do fumante - Consenso**. Rio de Janeiro, Instituto Nacional de Câncer, 2001. 38p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Programa nacional de controle do tabagismo e outros fatores de risco de câncer**. 2 ed. Rio de Janeiro, Instituto Nacional de Câncer, 2003. 42p.

CELEMAJER, D.; SORENSEN, K.E.; GEROGAPOULUS, D.; BULL, C. T.; ROBINSON, J.; DEANFIELD, J. E. Cigarette smoking is associated with a dose dependent and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilatation in healthy young adults. **Circulation**, 88: 2149-55, 1993.

- CHALON, S.; MORENO JR., H.; BENOWITZ, N. L.; HOFFMAN, B. B.; BLASCHKE, T. F. Nicotine impairs endothelium-dependent dilation in human veins in vivo. **Clin Pharmacol Ther**, 67(4): 391-7, 2000.
- CHAPMAN, S. C.; JAMROZIK, K. Is bupropion (Zyban) causing deaths? **The Medical J of Australia**, 176(3): 134, 2002.
- CLARKE, P. B. S.; PERT, A. Autoradiographic evidence for nicotine receptors on nigrostriatal and mesolimbic dopaminergic neurons. **Brain Res**, 348: 355-8, 1985.
- CLARKE, P. B. S. Recent progress in identifying nicotinic cholinceptors in mammalian brain. **Trends Pharmacol Sci**, 8: 32-5, 1987.
- CLARKE, P. B. S.; REUBEN, M. Release of [3H]-noradrenaline from rat hippocampal synaptosomes by nicotine: mediation by different nicotinic receptor subtypes from striatal [3H]-dopamine release. **Br J Pharmacol**, 117: 585-596, 1996.
- CLOUSE, W. D.; YAMAGUSHI, H.; PHILLIPS, M. R.; HURT, R. D.; FITZPATRICK, L. O.; MOYER, T. P. et al. Effects of transdermal nicotine treatment on structure and function of coronary artery bypass grafts. **J Appl Physiol**, 89: 1213-23, 2000.
- COLEMAN, T.; WEST, R. Newly available treatment for nicotine addiction. **British Medical Journal**, 322: 1076-7, 2001.
- CONSENSO BRASILEIRO PARA O USO DA MAPA II (Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial). **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 69(5), 1997.
- COOPER, B. R.; HESTER, T. J.; MAXWELL, R. A.; Behavioral and biochemical effects of the antidepressant bupropion (Wellbutrin): evidence for selective blockade of dopamine uptake in vivo. **J Pharmacol Exp Therap**, 181: 407-16, 1980.
- CRYER, P. E.; HAYMOND, M. W.; SANTIAGO, J. V.; SHAH, S. D. Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking associated with hemodynamic events. **The New England Journal of Medicine**, 295: 573-77, 1976.

- DE CESARIS, R.; RANIERI, G.; FILITTI, V.; BONFANTINO, M. V.; ANDRIANI, A. Cardiovascular effects of cigarette smoking. **Cardiology**, 81(4-5): 233-337, 1992.
- DIRETRIZES BRASILEIRAS DE HIPERTENSÃO ARTERIAL IV. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 82 (4), março, 2004. 14 p.
- DIRETRIZES PARA USO DA MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL III. **Rev Bras Hipertens**, 8 (1), jan/março, 2001.
- DODSON, R. Antismoking drug comes under scrutiny after deaths. **British Medical Journal**, 322: 452, 2001.
- DONG, J.; BLIER, P. Modification of norepinephrine and serotonin, but not dopamine, neuron firing by sustained bupropion treatment. **Psychopharmacology**, 155: 52-7, 2001.
- DU PONT, R. L.; GOLD, M. S. Withdrawal and reward: implications for detoxification and relapse prevention. **Psychiatric Ann**, 25: 663-8, 1995.
- EVANS, S. M.; CONE, E. J.; HENNINGFIELD, J. E. Rapid arterial kinetics of intravenous and smoked cocaine: relationship to subjective and cardiovascular effects. **NIDA Research Monograph**, 1995.
- FATTINGER, K.; VEROTTA, D.; BENOWITZ, N. L. Pharmacodynamics of acute tolerance to multiple nicotinic effects in humans. **J Pharmacol Exp Ther**, 281: 1238-46, 1997.
- FERREIRA, M.; SINGH, A.; DRETCHEN, K. L.; KELLAR, K. J.; GILLIS, R. A. Brainstem nicotinic receptor subtypes that influence intragastric and arterial blood pressure. **J Pharmacol Exp Ther**, 294: 230-8, 2000.
- FERRIS, R. M.; COOPER, B. R. Mechanism of antidepressant activity of bupropion. **J Clin Psychiatry Monograph**, 11: 2-14, 1993.
- FERRY, L. H. Non-nicotine pharmacotherapy for smoking cessation. In: SPANGLER, J.G. - **Primary Care: clinics in office practice - tobacco use and cessation**. s/ed. London: W. B. Saunders Company, 1999. p.653-67. V. 26.

FERRY, L.; JOHNSTON, J. A. Efficacy and safety of bupropion SR for smoking cessation: data from clinical trials and five years of postmarketing experience. **Int J Clin Pract**, 57(3): 224-30, 2003

FINDLAY, J. W.A.; VAN WYCK FLEET, J.; SMITH, P. G.; BUTZ, R. F.; HINTON, M. L.; BLUM, M. R. SCHROEDER, D. H. Pharmacokinetics of bupropion, a novel antidepressant agent, following oral administration to healthy subjects. **Eur J Clin Pharmacol**, 21: 127-35, 1981.

IORE, M. C. Trends in cigarette smoking in the United States. The epidemiology of tobacco use. **Med Clin North Am**, 76: 289-303, 1992.

FRANKEN, R. A.; MARTINEZ, E.E.; SASSO, S. W. Histoquímica da fibra muscular cardíaca de ratos jovens e senis sob a influência da nicotina. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 34: 289-93, 1980.

FRESH, L.; DONOVAN, W.; BURKHART, K.; KRAMER, G. Bupropion toxicity causes wide complex tachycardia. **Clin Toxicol**, 37: 635, 1999.

FRYER, J. D.; LUKAS, R. J. Noncompetitive functional inhibition at diverse human nicotinic acetylcholine receptor subtypes by bupropion, phencyclidine, and ibogaine. **J Pharmacol Exp Ther**, 288(1): 88-92, 1999.

GALHARDO, F. P. L.; BADDINI-MARTINEZ, J. A. Efeito do tabagismo na pressão arterial ambulatorial. In: **MAPA – Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial**. 3. ed. São Paulo: editora Atheneu, 2004. p. 111-21.

GAMBINI, G.; DI CATO, L.; PINCHI, G.; VALORI, C. 24-hour ambulatory monitoring of arterial pressure and the sympathetic nervous system in hypertensive smokers. **G Italy Cardiol**, 27(11): 1153-7, 1997.

GERHARDT, U.; HANS, U.; HOHAGE, H. Influence of smoking on baroreceptor function: 24-hs measurements. **J Hypertens**, 17: 941-6, 1999a.

GERHARDT, U.; VORNEWEG, P.; RIEDASCH, M.; HOHAGE, H. Acute and persistent effects of smoking on the baroreceptor function. **J Auton Pharmacol**, 19(2): 105-8, 1999b.

- GLASSMAN, A. H.; STETNER, F.; WALSH, T.; RAIZMAN, P. S.; FLEISS, J. L.; COOPER, T. B. et al. Heavy smokers, smoking cessation and clonidine. Results of a double-blind, randomized trial. **JAMA**, 259: 2863-6, 1988.
- GLOVER, E. D.; GLOVER, P. N.; PAYNE, T. J. Treating nicotine dependence. **Am J Med Sci**, 326(4): 183-6, 2003.
- GOBBI, G.; SLATER, S.; BOUCHER, N.; DEBONNEL, G.; BLIER, P. Neurochemical and psychotropic effects of bupropion in healthy male subjects. **J Clin Psychopharmacol**, 23 (3): 233-9, 2003.
- GOODNICK, P.L. Pharmacokinetics of second generation antidepressants: bupropion. **Psychopharmacology Bulletin**, 27(4): 513-9, 1991.
- GORBACK, M. S.; QUILL, T. J.; LAVINE, M. L. The relative accuracies of two automated noninvasive arterial pressure measurement devices. **Journal of Clinical Monitoring**, 7 (1): 13-22, 1991.
- GRASSI, G.; SERAVALLE, G.; CALHOUN, D. A.; BOLLA, G. B.; GIANNATTASIO, C.; MARABINI, M. et al. Mechanisms responsible for sympathetic activation by cigarette smoking in humans. **Circulation**, 90(1): 248-53, 1994.
- GREEN, L. D.; DAWKINS, K. Antidepressant agents. In: WOLFF, M.E. - **Burger's medicinal chemistry and drug discovery**. 5. ed. California, USA: A Wiley Interscience Publication, 1997. p.142-4. V.5.
- GREEN, M. S.; JUCHA, E.; LUZ, Y. Blood pressure in smokers and nonsmokers: epidemiologic findings. **Am Heart J**, 111: 932-40, 1986.
- GRIFFITH, J.D.; CARRANZA, J.; GRIFFITH, C.; MILLER, L. L. Bupropion: clinical assay for amphetamine - like abuse potential. **Journal Clin Psychiatry**, 44 (suppl.5):206-8, 1983.
- GROPPELLI, A.; GIORGI, D. M.; OMBONI, S.; PARATI, G.; MANCIA, G. Persistent blood pressure increase induced by heavy smoking. **J Hypertens** 10(5): 495-9, 1992.

GUIMARÃES, F. S.; WANNMACHER, L. Fármacos usados nos distúrbios afetivos. In: FUCHS, F. D.; WANNMACHER, L. **Farmacologia Clínica - fundamentos da terapêutica racional**. 2. ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S. A, 1998. p.379-91.

HANSSON, E.; SCHMITTERLOW, C. G. Physiological disposition and fate of C14-labeled nicotine in mice and rats. **J Pharmacol Exp Ther**, 137: 91-102, 1962.

HAYS, J. T.; HURT, R. D.; RIGOTTI, N. A.; NIAURA, R.; GONZALES, D.; DURCAN, M. J. et al. Sustained-release bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation. **Annals of Internal Medicine**, 135(6): 423-33, 2001.

HAYS, J. T.; EBBERT, J. O. Bupropion for the treatment of tobacco dependence: guidelines for balancing risks and benefits. **CNS Drugs**, 17(2): 71-83, 2003.

HAUSTEIN, K. O. What can we do in secondary prevention of cigarette smoking? **J Cardiovasc Risk**, 10(6): 476-85, 2003.

HENNINGFIELD, J. E.; COHEN, C.; SLADE, J. D. Is nicotine more addictive than cocaine? **Br J Addict**, 86: 565-9, 1991.

HENNINGFIELD, J. E.; KEENAN, R.; CLARKE, P. B. S. Pharmacological aspects of drug dependence. In: SCHUSTER, C. R.; KUCHAR, M. J. eds. **Springer, Toward an Integrated Neurobehavioral Approach**. New York: Verlag Berlim Heidelberg. 1996, p. 271-314, Vol. 8.

HORST, W. D.; PRESKORN, S. H. Mechanisms of action and clinical characteristics of three atypical antidepressants: venlafaxine, nefazodone, bupropion. **Journal of Affective Disorders**, 51: 237-54, 1998.

HUGHES, J. R. Motivating and helping smokers to stop smoking. **J Gen Intern Med**, 18(12): 1053-7, 2003.

HURT, R.D.; DALE, L. C.; OFFORD, K. P.; LAUGER, G. G.; BASKIN, L. B.; JIANG, N. S. et al. Serum nicotine and cotinine levels during nicotine-patch therapy. **Clin Pharmacol Ther**, 54(1): 98-106, 1993.

HURT, R.D.; SACHS, D. P. L.; GLOVER, E. D.; OFFORD, K. P.; JOHNSTON, J. A.; DALE, L. C. et al. A comparison of sustaneid-release bupropion and placebo for smoking cessation. **The New England Journal of Medicine**, 337: 1195-202, 1997.

ITURRY-YAMAMOTO, G.; ALVES, A. A.; PICON, P. D. Propriedades anti-aterogênicas do fator relaxante derivado do endotélio (óxido nítrico). **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 69(5): 349-56, 1997.

JAIN, A. Treating nicotine addiction. **British Medical Journal**, 327: 1394-5, 2003.

JARVIS, M. J. Bupropion: a new treatment for smokers. **British Medical Journal**, 321: 65-66, 2000.

JEPSEN, F.; MATTHEWS, J.; ANDREWS, F. J. Sustained release bupropion overdose: an important cause of prolonged symptoms after an overdose. **Emerg Med J**, 20(6): 560-1, 2003.

JOHNSTON, J. A.; LINEBERRY, C. G.; ASCHER, J. A.; DAVIDSON, J.; KHAYRALLAH, M. A.; FEIGHNER, J. P.; et al. A 102-Center prospective study of seizure in association with bupropion. **Journal Clin Psychiatry**, 52 (11): 450-6, 1991.

JONES, R. D. M.; BROWN, A. G.; ROULSON, C. J.; SMITH, I. D.; CHAN, S. C. The upgrade Finapres 2300e - a clinical evaluation of a continuous noninvasive blood pressure monitor. **Anaesthesia**, 47: 701-5, 1992.

JORENBY, E. D.; LEISCHOW, S. C.; NIDES, M. A.; RENNARD, S. I.; JOHNSTON, J. A.; HUGHES, A. R. et al. A Controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. **The New England Journal of Medicine**, 340: 685-91, 1999.

JOSEPH, A. M.; FU, S. S. Safety issues in pharmacotherapy for smoking in patients with cardiovascular disease. **Prog Cardiovasc Dis**, 45(6): 429-41, 2003.

KAPLAN, H. I.; SADDOCK, B. J. **Sinopsis de psiquiatria**. 8. ed.; Madrid: Panamericana, 2000. p. 493-6.

KAWASAKI, T.; CUGINI, P.; UEZONO, K.; ITOH, K.; MATSUOKA, M.; CORNELISSEN, G. et al. Evidence from a chronobiometric approach that chronic smokers, although normotensive, show an increase in diurnal blood pressure. **J Cardiovascular Risk**, 3(3): 313-7, 1996.

KHOSLA, S.; LADDU, A.; EHRENPREIS, S.; SOMBERG, J. C. Cardiovascular effects of nicotine: relation deleterius effects of cigarette smoking. **Am Heart J**, 127: 1669-72, 1994.

KRUPSKI, W. C. The peripheral vascular consequences of smoking. **Annuary of Vascular Surgery**, 5: 291-304, 1991.

KUPER, H.; ADAMI, O.; BOFFETTA, P. Tobacco use, cancer causation and public health impact. **Journal of Int Med**, 251 (6): 455, 2002.

LAIZURE, S. C.; DeVANE, L.; STEWART, J. T.; DOMMISSE, C. S.; LAI, A. A. Pharmacokinetics of bupropion and its major basic metabolites in normal subjects after a single dose. **Clin Pharmacol Ther**, 38: 586-9, 1985.

LARANJEIRA, R.; GIGLIOTTI, A. Tratamento da dependência da nicotina. **Psiquiatria na Prática Médica**, 33(2): 9-16, 2000.

LASSILA, R.; SEIBERTH, H. W.; HAAPANEN, A.; SCHEWEER, H.; KOSKENVUO, M.; LAUSTIOLA, K. E. Vasoactive and atherogenic effects of cigarette smoking: a study of monozygotic twins discordant for smoking. **British Medical Journal**, 297: 955-7, 1988.

LAVELLE, C.; BIREK, C.; SCOTT, D. A. Are nicotine replacement strategies to facilitate smoking cessation safe? **J Can Dent Assoc**, 69(9): 592-7, 2003.

LAW, M.; TANG, J. L. An analysis of the effectiveness of interventions needed to help people stop smoking. **Arch Intern Med**, 155: 1933-41, 1995.

LAWSON, G. M.; HURT, R. D.; DALE, L. C.; OFFORD, K. P.; CROGHAN, I. T.; SCHROEDER, D. R. et al. Application of urine and cotinine excretion rates to assessment of nicotine replacement in light, moderate and heavy smokers undergoing transdermal therapy. **J Clin Pharmacol**, 38: 510-6, 1998.

LEPANTALO, M.; LASSILA, R. Smoking and occlusive peripheral arterial disease. **Eur J Surg**, 157: 83-7, 1991.

LIN, S. J.; HONG, C.Y.; CHANG, M. S. Long-term nicotine exposure increases aortic endothelial cell death and enhances transendothelial macromolecular transport in rats. **Arterioscler Thromb**, 12: 1305-12, 1992.

LUCINI, D.; BERTOCCHI, F.; MALLIANI, A.; PAGANI, M. Autonomic effects of nicotine patch administration in habitual cigarette smokers: a double-blind, placebo-controlled study using spectral analysis of RR interval and systolic arterial pressure variabilities. **J Cardiovasc Pharmacol**, 31: 714-20, 1998.

MACKLIN, K. D.; MAUS, A. D. J.; PEREIRA, E. F.; ALBUQUERQUE, E. X.; CONTIFINE, B. M. Human vascular endothelial cells express functional nicotinic acetylcholine receptors. **J Pharmacol Exp Ther**, 287: 435-9, 1998.

MALBERGIER, A. Tabagismo. **J Bras Dep Quim**, 2 (1): 47-51, 2001.

MANCIA, G. GROPELLI, A.; DI RIENZO, M.; CASTIGLIONI, P.; PARATI, G. Smoking impairs baroreflex sensitivity in humans. **Am J Physiol**, 273: H1555-60, 1997.

MANN, S. J.; JAMES, G. D.; WANG, R. S.; PICKERING, T. G. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case control study. **Jama**, 265: 2226-8, 1991.

MARANO, G.; RAMIREZ, A.; MORI, I.; FERRARI, A. U. Sympathectomy inhibits the vasoactive effects of nicotine conscious rats. **Cardiovasc Res**, 42: 201-5, 1999.

MARLOW, S. P.; STOLLER, J. K. Smoking Cessation. **Respir Care**, 48(12): 1238-56, 2003.

MARQUES, A. C. P. R.; CAMPANA, A.; GIGLIOTTI, A. P.; LOURENÇO, M. T. C.; FERREIRA, M. P.; LARANJEIRA, R. Consenso sobre o tratamento da Dependência de Nicotina. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, 23(4): 200-14, 2001.

MAYHAN, W. G.; SHARPE, G. M.; ANDING, P. Agonist-induced release of nitric oxide during acute exposure to nicotine. **Life Science**, 65: 1829-37, 1999.

McBRIDE, P. E. The health consequences of smoking: cardiovascular disease. **Med Clin North Am**, 76: 333-53, 1992.

MCCRADY, B. S.; EPSTEIN, E. E. **Addiction - A comprehensive Guidebook**. New York: Oxford, 1999.

MEHTA, N.B. The chemistry of bupropion. **Journal Clin Psychiatry**, 44(5): 56-9, 1983.

MITCHELL, S. N. Role of the locus ceruleus in the noradrenergic response to a systemic administration of nicotine. **Neuropharmacol**, 32: 937-49, 1993.

MOLYNEUX, A. Nicotine replacement therapy. **British Medical Journal**, 328: 454-6, 2004.

MORENO JR, H.; CHALON, S.; URAE, A.; TANGPHAO, O.; ABIOSE, A. K. A.; HOFFMAN, B. B. et al. Endothelial dysfunction in human hands veins is rapidly reversible after smoking cessation. **American Journal of Physiology**, 275: H1040-45, 1998.

MORENO JR, H.; YUGAR TOLEDO, J. C.; MELO, S. E. S. F. C. Alterações endoteliais no tabagismo. In: DA LUZ, P. L. (ed.) **Endotélio e doenças cardiovasculares**. São Paulo: Atheneu, 2003. p. 337-47.

MOTOYAMA, T.; KAWANO, H.; KUGIYAMA, K.; HIRASHIMA, O.; OHGUSHI, O.; YOSHIMURA, M. et al. Endothelium-dependent vasodilation in the brachial artery is impaired in smokers: effect of vitamin C. **Am J Physiol**, 273: H1644-50, 1997.

NOBRE, F.; COELHO, E. B. MAPA: Análise dos dados obtidos e emissão de laudos. In: MION JÚNIOR, D.; NOBRE, F.; OIGMAN, W. **MAPA – Monitorização Ambulatorial da pressão arterial**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2004. p. 299-305.

OMBONI, S.; PARATI, G.; PALATINI, P.; VANASIA, A.; MUIESAN, M. L.; CUSPEDI, C. et al. Reproducibility and clinical value of nocturnal hypotension: prospective evidence from the SAMPLE study. **J Hypertens**, 16: 733-88, 1998.

ORLEANS, C. T.; SLADE, J. **Nicotine addiction: principles and management**. New York: Oxford University Press, 1993.

PACE, N. L.; EAST, T. D. Simultaneous comparison of intra-arterial, oscilometric, and Finapres monitoring during anaesthesia. **Anaesth Analg**, 73(2): 213-20, 1991.

PARATI, G.; DI RIENZO, M.; BERTINIERI, G.; POMIDOSSI, G.; CASADEI, R.; GROPELLI, A. et al. Evaluation of the baroreceptor heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans. **Hypertension**, 12: 214-22, 1988.

PARATI, G.; CASADEI, R.; GROPELLI, A.; DI RENZO, M.; MANCIA, G. Comparison of finger and intra-arterial blood pressure monitoring at rest during laboratory testing. **Hypertension**, 13: 647-55, 1989.

PARIS, P. A.; SAUCIER, J. R. ECG conduction delays associated with massive bupropion overdose. **Clin Toxicol**, 36: 595-8, 1998.

PETO, R.; LOPEZ, A. D.; BOREHAN, J.; THUN, M.; HEATH JR, C. Mortality from tobacco in developed countries; indirect estimation from national vital statistics. **Lancet**, 339: 1268-78, 1992.

POMERLEAU, O. F. Nicotine and the central nervous system: biobehavioural effects of cigarette smoking. **Am J Med**, 93(1): 2-7, 1992.

POMERLEAU, O. F.; POMERLEAU, C. S. Neuroregulators and the reinforcement of smoking towards a behavioral explanation. **Neurosci Biobehav Rev**, 8: 503-13, 1984.

- PONTIERI, F. E.; TANDA, G.; ORZI, F.; DI CHIARA, G. Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity to those of addictive drugs. **Nature**, 372: 254-7, 1996.
- POWELL, J. T. Vascular damage from smoking: disease mechanisms at the arterial wall. **Journal of Vascular Medicine**, 3: 21-28, 1998.
- PROCHAZKA, A.V. New development in smoking cessation. **Chest**, 117: 169S-175S, 2000.
- PROCTOR, R. N. Tobacco and the global lung cancer epidemic. **Nature Reviews Cancer**, 1: 82-6, 2001.
- REILLY, M.; DELANTY, N.; LAWSON, J. A.; FITZGERALD, G. A. Modulation of oxidant stress *in vivo* in chronic cigarette smokers. **Circulation**, 94: 19-25, 1996.
- RIBEIRO, J. M. Análise dos equipamentos utilizados para a MAPA. In: MION JÚNIOR, D.; NOBRE, F.; OIGMAN, W. **Mapa - Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial**. 3. ed. São Paulo: Atheneu, 2004. p.267-72.
- RICHMOND, R.; ZWARD, N. Review of bupropion for smoking cessation. **Drug Alcohol Rev**, 22(2): 203-20, 2003.
- ROBERTSON, D.; TSENG, C-J.; APPALSAMY, M. Smoking and mechanisms of cardiovascular control. **American Heart Journal**, 115: 258-63, 1988.
- RODDY, E. Bupropion and other non-nicotine pharmacotherapies. **British Medical Journal**, 328: 509-11, 2004.
- ROOSE, S. P.; DALACK, G. W.; GLASSMAN, A. H.; WOODRING, S.; WALSH, T. B.; GIARDINA, E. G. Cardiovascular effects of bupropion in depressed patients with heart disease. **The American Journal of Psychiatry**, 148 (4): 512-6, 1991.
- SABHA, M.; TANUS-SANTOS, J. E.; TOLEDO, J. C. Y.; CITTADINO, M.; ROCHA, J. C.; MORENO JR, H. Transdermal nicotine mimics the smoking-induced endothelial dysfunction. **Clin Pharmacol Ther**, 68: 167-74, 2000.

- SARGENT, P. B. The diversity of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. **Ann Rev Neurosc**, 16: 403-43, 1993.
- SCHUCKIT, M. **Abuso de álcool e drogas: uma orientação clínica do diagnóstico ao tratamento**. Porto Alegre: Artes Médicas, 1991.
- SHIFFMAN, S.; JOHNSTON, J. A.; KHAYRALLAH, E.; ELASH, C. A.; GWALTNEY, C. J.; PATY, J. A. et al. The effect of bupropion on nicotine craving and withdrawal. **Psychopharmacology Berl**, 147: 33-9, 2000.
- SHRIER, M.; DÍAZ, J.E.; TSAROUHAS, N. Cardiotoxicity associated with bupropion overdose. **Annals of Emergency Medicine**, 35:100, 2000.
- SIERRA, C.; COCA, A. Finapres Y Portapres. **Nefrología**, 22(3): 12-5, 2002.
- SLADE, J. The tobacco epidemic: lessons from history. **J Psychoactive Drugs**, 312(2): 99-109, 1992.
- SMITH, T. L.; RUSSELL, G. B.; MOSBERG, A. T. Long-term systemic hemodynamic effects of cotinine in rats. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, 23: 458-65, 1994.
- SOROKO, F. E.; MAXWELL, R. A. The pharmacologic basis for therapeutic interest in bupropion. **J Clin Psychiatry**, 44: 67-73, 1983.
- SOUSA, M. G.; TOLEDO, J. C. Y.; TANUS-SANTOS, J. E.; MORENO JR., H. Bases fisiopatológicas da disfunção endotelial na hipertensão arterial. **Arteriola**, 3(1): 41-7, 2001.
- STAHL, S. M. Antidepressivos e estabilizadores do humor. In: STAHL, S. M. **Psicofarmacologia: bases neurocientíficas e aplicações clínicas**. s/ed. Rio de Janeiro: Editora MEDSI, 1998. p. 170-3.
- STOLERMAN, I. P. Behavioural pharmacology of nicotine: multiple mechanisms. **British J Addict**, 86: 533-6, 1991.

STOKES, D. N.; CLUTTON-BROCK, T.; PATIL, C.; THOMPSON, J. M.; HUTTON, P. Comparison of invasive and noninvasive measurements of continuous arterial pressure using the Finapres. **British J of Anaesthesia**, 67: 26-35, 1991.

SUCKOW, R. F.; SMITH, T. M.; PERUMAL, A. S.; COOPER, T. B. Pharmacokinetics of bupropion and metabolites in plasma and brain of rats, mice and guinea pigs. **Drug Metabolism and Disposition**, 14: 692-7, 1986.

SUNDARAM, K.; SAPRU, H. Cholinergic nerve terminals in the ventrolateral medullary pressor area: pharmacological evidence. **J Auton Nerv System**, 22: 221-8, 1988.

TANUS-SANTOS, J. E.; SAMPAIO, R. C.; HYSLOP, S.; FRANCHINI, K. G.; MORENO JR, H. et al. Endothelin ETA receptor antagonism attenuates the pressor effects of nicotine in rats. **Eu J Pharmacol**, 396(1): 33-7, 2000.

TANUS-SANTOS, J. E.; TOLEDO, J. C. Y.; CITTADINO, M.; SABHA, M.; ROCHA, J. C.; MORENO JR, H. Cardiovascular effects of transdermal nicotine in mildley hypertensive smokers. **Am J Hypertension**, 14: 610-4, 2001.

THIJS, L.; STAESSEN, J.; FAGARD, R.; ZACHARIAH, P.; AMERY, A. Number of measurements required for the analysis of diurnal blood pressure profile. **J Human Hypertens**, 8: 239-44, 1994.

TONNESEN, P.; TONSTAD, S.; HJALMARSON, A.; LEBARGY, F.; VAN SPIEGEL, P. I.; HIDE, A. et al. A multicentre, randomized, double-blind, placebo- controlled, 1-year study of bupropion SR for smoking cessation. **J Intern Med**, 254(2): 184-92, 2003.

TONSTAD, S.; FARSANG, C.; KLAENE, G.; LEWIS, K.; MANOLIS, A.; PERRUCHOUD, A. P. et al. Bupropion SR for smoking cessation in smokers with cardiovascular disease: a multicentre, randomised study. **Eur Heart J**, 24(10): 946-55, 2003.

TRACEY, J. A. Zyban – Is there a cause for concer? **Expert Opin Saf**, 1(4): 303-5, 2002.

TSENG, C. G.; APPALSAMY, M.; ROBERTSON, D.; MOSQUEDA-GARCIA, R. Effects of nicotine on brain stem mechanisms of cardiovascular control. **J Pharmacol Exp Ther**, 265: 1511-8, 1993.

TSENG, C. G.; GER L-P.; LIN, H-C.; TUNG, C-S. The pressor effect of nicotine in the rostral ventrolateral medulla of rats. **Clin Journal Physiol**, 37: 83-7, 1994.

ULLOQUE, R. A. Sistema Cerebral del placer y de la dependencia. **Biomédica**, 19: 321-30, 1999.

VAN EGMOND, J.; HASENBOS, M.; CRUL, J. F. Invasive v non-invasive measurement of arterial pressure. **Br J Anesth**, 57: 434-44, 1985.

VERDECCHIA, P.; SCHIALLACI, G.; BORGIONI, C.; CIUCCI, A.; ZAMPI, I.; BATTISTELLI, M. et al. Cigarette smoking, ambulatory blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. **J Hypertens**, 13(10): 1209-15, 1995.

YUGAR TOLEDO, J. C.; TANNUS- SANTOS, J. E.; SABHA, M.; SOUSA, M. G.; CITTADINO, M.; TACITO, L. H. B. et al. Uncontrolled hypertension, uncompensated type II diabetes, and smoking have different patterns of vascular dysfunction. **Chest**, 125: 823-30, 2004.

WADA, E.; WADA, K.; BOULTER, J.; DENERIS, E.; HEINEMANN, S.; PATRICK, J. et al. Distribution of alpha2, alpha3, alpha4 and beta2 neuronal nicotinic receptor subunit mRNAs in the central nervous system: a hybridization histochemical study in the rat. **J Comp Neurol**, 284: 314-35, 1989.

WARD, M. M.; SWAN, G. E.; JACK, L. M.; JAVITZ, H. S.; HODGKIN, J. E. Ambulatory monitoring of heart rate and blood pressure during the first week after smoking cessation. **Am J Hypertension**, 8(6): 630-4, 1995.

WEST, R.; RUSSELL, M.; JARVIS, M.; PIZZIE, T.; KADAM, B. Urinary adrenaline concentrations during 10 days of smoking abstinence. **Psychopharmacol**, 84: 141-2, 1984.

WILHELMSSEN, L. Coronary heart disease: epidemiology of smoking and intervention studies of smoking. **Am Heart J**, 115: 242-9, 1988.

WISE, R. A.; HOFFMAN, D. C. Localization of drug reward mechanisms by intracranial injections. **Synapse**, 10: 247-63, 1992.

WOOLTORTON, E. Bupropion (Zyban, Wellbutrin SR): reports of deaths, seizures, serum sickness. **JAMC**, 166(1): 68, 2002.

WONNACOTT, S. The paradox of nicotinic acetylcholine receptor upregulation by nicotine. **Trends Pharmacol Sci**, 11: 216-9, 1990.

ZEVIN, S.; JACOB III, P.; BENOWITZ, N. L. Dose-related cardiovascular and endocrine effects of transdermal nicotine. **Clin Pharmacol Ther**, 64(1): 87-95, 1998.



8 - OBRAS CONSULTADAS

AMODEO, C. Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) na avaliação terapêutica da hipertensão arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 67(2): 143-4, 1996.

BENOWITZ, N. L.; KUYT, F.; JACOB P. III. Influence of nicotine cardiovascular on cardiovascular and hormonal effects of cigarette smoking. **Clin Pharmacol Ther**, 36:74-81, 1984.

BENOWITZ, N. L.; PORCHET, H.; SHEINER, L.; JACOB, P. III. Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: comparison with cigarettes and nicotine gum. **Clin Pharmacol Ther**, 44: 23-8, 1988.

BENOWITZ, N. L. Safety of nicotine in smokers with hypertension. **Am J Hypertension**, 14: 731-2, 2001.

BUISSON, B.; BERTRAND, D. Nicotine addiction: the possible role of functional upregulation. **Trends Pharmacol Sci**, 23: 130-36, 2002.

BUISSON, B. Strategies for nicotine replacement therapy. **Drug Discovery Today**, 8(17): 778-9, 2003.

CELLINA, G. U.; HONOUR, A. J.; LITTLER, W. A. Direct arterial pressure, heart rate, and electrocardiogram during cigarette smoking in unrestricted patients. **Am Heart J**, 89: 18-25, 1975.

DOMINO, E. F. Pharmacological significance of nicotine. In: GORROD, J. W.; JACOB, P. III. Editor. **Analytical determination of nicotine and related compounds and their metabolites**. Amsterdam: Elsevier: 772, 1999.

DUPONT, A. G.; VAN DER NIEPEN, P.; SIX, R. O. Placebo does not lower ambulatory blood pressure. **Br J Clin Pharmacol**, 24: 106-9, 1987.

FAILLA, M.; GRAPPIOLO, A.; CARUGO, S.; CALCHERA, I.; GIANNATTASIO, C.; MANCIA, G. Effects of cigarette smoking on carotid and radial artery distensibility. **J Hypertens**, 15(12): 1659-64, 1997.

HAYANO, J.; YAMADA, M.; SAKAKIBARA, Y.; FUJINAMI, T.; YOKOYAMA, K.; WATANABE, Y. et al. Short and long-term effects of cigarette smoking on heart rate variability. **Am J Cardiol**, 65: 84-8, 1990.

HUGHES, J. R.; FIESTER, S. GOLDSTEIN, M.; RESNICK, M.; ROCK, N.; ZIEDONIS, D. Practice Guideline for the Treatment of patients with nicotine dependence. In: American Psychiatric Association Practice Guidelines. **The American Journal of Psychiatry**, 153(10):1-31, 1996.

IMHOLZ, B. P. M.; LANGEWOUTERS, G. J.; VAN MONTFRANS, G. A.; PARATI, G.; VAN GOUDOEVER, J.; WESSELING, K. H. et al. Feasibility of ambulatory, continuous 24-hour finger arterial pressure recording. **Hypertension**, 21: 65-73, 1993.

MARKS, M. J.; STITZEL, J. A.; COLLINS, A. C. Influence of kinetics of nicotine administration on tolerance development and receptor levels. **Pharmacol Biochem Behav**, 27: 505-12, 1987.

MARKS, M. J.; GRADY, S. R.; COLLINS, A. C. Downregulation of nicotinic receptor function after chronic nicotine infusion. **J Pharmacol Exp Therap**, 266(3): 1268-76, 1993.

MARUBIO, L. M.; CHANGEUX, J. P. Nicotinic acetylcholine receptor knockout mice as animal models for studying receptor function. **Eur J Pharmacol**, 39: 3113-26, 2000.

MIKKELSEN, K. L.; WIINBERG, N.; HOEGHOLM, A.; CHRISTENSEN, H. R.; BANG, L. E.; NIELSEN, P. E. et al. Smoking related to 24-h ambulatory blood pressure and heart rate: a study in 352 normotensive danish subjects. **Am J Hypertens**, 10(5 Pt 1): 483-91, 1997.

MULLER, J. E.; STONE, P. H.; TURI, Z. G.; RUTHERFORD, J. D.; CZEISLER, C. A.; PARKER, C. et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. **The New England Journal of Medicine**, 313: 1315-22, 1985.

NOBRE, F.; NOGUEIRA, J. L. Tratamento da hipertensão arterial sistêmica com Urapidil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 61: 63-8, 1993.

PERKINS, K. A.; GROBE, J. E.; EPSTEIN, L. H.; CAGGIULA, A.; STILLER, R. L.; JACOB, R. G. Chronic and acute tolerance to subjective effects of nicotine. **Pharmacol Biochem behav**, 45: 375-81, 1993.

PIERIN, A. M. G.; GOMES, M. A. M.; VEIGA, E.V.; NOGUEIRA, M. S.; COSTA LIMA, N. K. da; NOBRE, F. Medida da pressão arterial. In: MION JR., D.; NOBRE, F.; OIGMAN, W. **MAPA - Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial**. São Paulo: Atheneu, 1998. p.53-67.

PORCHET, H. C.; BENOWITZ, N. L.; SHEINER, L. B. Pharmacodynamic model of tolerance: application to nicotine. **J Pharmacol Exp Ther**, 244: 231-6, 1988.

VITA, J. A.; TREASURE, C. B.; NABEL, E. G.; McLENACHAN, J. M.; FISH, R. D.; YEUNG, A. C. et al. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. **Circulation**, 81: 491-7, 1990.



9 - ANEXOS

**QUESTIONÁRIO PARA PESQUISA DE FATORES DE RISCO PARA DOENÇA
ARTERIAL CORONÁRIA (DAC)**

**“EFEITO AGUDO DA BUPROPIONA E DA NICOTINA TRANSDÉRMICA
ASSOCIADAS SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL E A FREQUÊNCIA CARDÍACA
DE TABAGISTAS DE GRAU MODERADO”**

Orientador: Professor Dr. Heitor Moreno Jr.

Pesquisadora: Lilian Ignêz Montanari Toretta

Farmacologia Cardiovascular – Unicamp - FCM

Número de identificação: _____ Data: ____/____/____

Nome: _____ Sexo: F M

Data de nascimento: _____ Idade: _____

Endereço para contato: _____

Cidade: _____ CEP: _____

Bairro: _____ Telefone: _____

Local de trabalho: _____ Tel.: _____

Peso: _____ (Kg) Altura: _____ (cm) IMC _____

Raça: () Branca () Amarela () Negra () Parda

Profissão: _____ (se aposentado, há quanto tempo?)

Paciente do HC? () N () S nº do HC: _____

Você está participando do processo de triagem de voluntários do projeto de pesquisa citado acima, podendo escolher não responder a qualquer pergunta, se assim o desejar.

1) É fumante? () S () N () ex- fumante

Se fumante, há quanto tempo fuma? _____

Que tipo? () cigarro industrializado () cigarro de palha

() charuto () cachimbo

Se você fuma cigarro industrializado, qual a marca? _____

Com ou sem filtro? () Com filtro () Sem filtro () Não sabe

Se fumante, quantos cigarros você fuma por dia?

() 0 a 10 cig/dia () 20 a 30 cig/dia () mais de 40 cig/dia

() 10 a 20 cig/dia () 30 a 40 cig/dia

Você traga quando fuma? () S () N () às vezes

Já tentou parar de fumar? () S () N

Está tentando parar de fumar? () S () N

Pretende parar de fumar? () S () N

Se fumante, você seria capaz de ficar sem fumar durante o período de participação nesta pesquisa (24 horas)? () S () N

Se ex-fumante, há quanto tempo parou de fumar? _____

Quanto fumava? () 0 a 10 cig/dia () 20 a 30 cig/dia

() 10 a 20 cig/dia () mais de 40 cig/dia

() 30 a 40 cig/dia

Se não-fumante ou ex-fumante, você tem familiares fumantes no convívio diário (que moram na mesma casa que você)? () S () N

2) Você é etilista? () S () N () ex-etilista

3) Você tem familiares (pais ou irmãos) com fatores de risco para doença cardiovascular, como:

() hipertensão arterial () diabetes () colesterol elevado

3) Você tem familiares (pais ou irmãos) com antecedente de doença cardíaca, principalmente infarto, angina ou insuf. cardíaca? () S () N

4) Tem hipertensão arterial? () S () N () Não sabe

Se sim, faz uso de medicamento anti-hipertensivo? () S () N

Qual o (s) medicamento (s) em uso?

_____ dose _____ mg _____ cps/dia

_____ dose _____ mg _____ cps/dia

_____ dose _____ mg _____ cps/dia

5) Tem colesterol ou triglicérides alto? () S () N () Não sabe

6) Tem diabetes? () S () N () Não sabe

7) Tem feito uso de algum medicamento recentemente? () S () N

Se sim, por qual motivo? _____

Qual medicamento e há quanto tempo? _____

8) Está fazendo algum tratamento médico? () S () N

Se sim, qual e por que? _____

9) Se mulher, faz uso de contraceptivo? () N () S Qual? _____ É
histerectomizada? () S () N

10) O voluntário faz uso de um ou mais dos medicamentos abaixo citados?

Medicamento em uso	Sim	Não	Desconhece
Antimaláricos			
Quinolonas			
Tramadol			
Teofilina			
Antidepressivos			
Antipsicóticos			
Anorexígenos			
Hipoglicemiantes orais			
Insulina			
Anti-histamínicos			
Polivitamínicos			
Produtos naturais			

11) Você faz alguma dieta? () não

() sim, para emagrecer

() sim, para diabetes

() sim, com pouco sal

() sim, com pouca gordura

12) Já fez alguma cirurgia? () S () N

Se sim, qual o motivo? _____

13) O voluntário possui fatores de risco para ocorrência de convulsões?

Fator de risco	Possui	Não Possui	Desconhece
Hiperssensível à bupropiona			
Epilepsia			
Anorexia			
Bulimia			
Cirroze hepática			
Insuficiência renal			
Insuficiência hepática			
S. Maníaco-depressiva			
Transtorno bipolar			
Cessação alcoólica			
Tumor no SNC			
Anormalidades no EEG			
Distúrbios eletrolíticos			
Traumatismo craniano			

14) Você tem algum vínculo empregatício? () S () N

Se sim, você está ciente de que deverá estar disponível pelo período de 24 horas, para participar desta pesquisa? () S () N

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISA
COM SERES HUMANOS**

**“EFEITO AGUDO DA BUPROPIONA E DA NICOTINA TRANSDÉRMICA
ASSOCIADAS SOBRE A PRESSÃO ARTERIAL E A FREQUÊNCIA CARDÍACA
DE TABAGISTAS DE GRAU MODERADO”**

Responsáveis pela condução da pesquisa:

Lilian I. Montanari Toretta e Dr. Heitor Moreno Jr.

Nome do voluntário: _____

RG: _____ **CIC:** _____

Endereço: _____ **telefone** _____

Número do cadastro no HC/Unicamp: _____

CARTA DOS DIREITOS DO VOLUNTÁRIO EM PESQUISA MÉDICA

Os indivíduos que participam em pesquisa médica adquirem certos direitos.

Estes direitos incluem:

a) Informações e explicações a respeito:

- Dos procedimentos, aparelhos e drogas a serem utilizados;
- Da natureza e proposta da pesquisa;

Assinatura do voluntário

Data

Assinatura do investigador ou testemunha

Data

- De possíveis desconfortos e riscos que possam possivelmente ocorrer ou estarem sujeitos;
 - De possíveis benefícios advindos da pesquisa;
 - Outras alternativas de tratamento que lhe possam ser vantajosas;
 - Da evolução da pesquisa e dos resultados referentes a si próprio;
- b) Encaminhamento a tratamento médico caso complicações ocorram;
- c) Fazer questões a respeito dos experimentos ou procedimentos envolvidos;
- d) Ser instruído de que o consentimento para participar do estudo pode ser retirado a qualquer momento, inclusive sem justificativas, sem prejuízo do tratamento/seguimento do voluntário por parte da instituição de saúde;
- e) Receber uma cópia deste consentimento datada e assinada pelo pesquisador responsável ou seus auxiliares autorizados para tal;
- f) Consentir ou não em participar do estudo sem qualquer coerção ou outro tipo de influência por parte de elementos envolvidos na pesquisa.

Assinatura do voluntário

Data

Assinatura do investigador ou testemunha

Data

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Você está convidado a participar de um estudo que avaliará se a substância bupropiona, utilizada como auxiliar no tratamento da cessação do hábito de fumar (como monoterapia ou em associação terapêutica com a nicotina transdérmica), afeta a pressão arterial.

Nós estudaremos se a resposta alterada dos vasos sanguíneos de indivíduos fumantes é modificada com a utilização da bupropiona e da bupropiona associada à nicotina transdérmica.

Você pode se candidatar a participar do estudo se concordar em abster-se ao fumo pelo período de 10 horas, em que será necessária sua permanência no hospital.

Se você decidir participar do estudo, o Dr. Heitor Moreno Júnior ou outro médico da equipe lhe descreverá detalhadamente o estudo.

Se você é mulher em idade reprodutiva, deve estar fazendo uso de um método contraceptivo natural, camisinha ou DIU, por pelo menos 3 meses antes do estudo, ou ter sido submetida à cirurgia de esterilização. Isto é para que haja certeza de que você não está grávida quando de sua inclusão no mesmo e não ficará grávida durante todo o período de avaliação. Não poderá estar fazendo uso de contraceptivo oral (pílula), pois poderá alterar os resultados da pesquisa.

Você deve também estar ciente que mesmo o mais efetivo dos métodos anticoncepcionais tem pequeno risco de permitir a gravidez.

Assinatura do voluntário

Data

Assinatura do investigador ou testemunha

Data

Enquanto participante deste estudo, você não deve tomar parte de outro projeto de pesquisa sem a aprovação dos pesquisadores envolvidos nos estudos.

Esta medida visa protegê-lo de possíveis problemas à sua saúde causados, pela retirada excessiva de amostras de sangue, múltiplas radiografias e interação de drogas usadas em pesquisas simultâneas.

O estudo será composto de duas fases: a primeira constará de 6 dias em que você poderá fazer uso de 150 mg/ dia de bupropiona (um comprimido ao dia), placebo de bupropiona e/ou usar patch de nicotina de 21 mg ao dia, ou ambos em associação.

A segunda fase constará do período de 10 horas do sétimo dia, nas quais você será admitido no HC-Unicamp e ficará sob regime de observação ambulatorial. Fará abstinência ao fumo, se necessário, e poderá lhe ser administrado oralmente dois comprimidos de 150 mg de bupropiona (300 mg - que deverão ser ingeridos inteiros, sem trituração ou mastigação), placebo de bupropiona e/ou aplicado um adesivo de liberação transdérmica de nicotina, na pele.

Durante este período, serão realizados os seguintes exames: monitorização digital contínua batimento a batimento da pressão arterial (sistema Finapres) e também pelo sistema MAPA (marca comercial SpaceLabs), ambos não invasivos. Após o término do estudo, você poderá deambular normalmente. Será dispensado e retornará para sua residência ou suas atividades normais.

Assinatura do voluntário

Data

Assinatura do investigador ou testemunha

Data

Durante as 48 horas que antecedem sua participação na Fase Hospitalar do estudo você poderá alimentar-se normalmente, com exceção da ingestão de café, de coca-cola e chá preto. De um modo geral, a bupropiona é bem tolerada sendo os eventos adversos mais comuns a boca seca e a insônia.

No entanto, esta droga pode causar efeitos adversos tais como: taquicardia, fogachos, insônia, tremor, tontura, agitação, ansiedade, entre outros; que se durante o estudo forem observados de forma consistente e freqüente, levarão à interrupção do mesmo.

Este estudo poderá resultar em uma melhor compreensão dos efeitos da bupropiona associada à nicotina sobre os vasos sangüíneos e pressão arterial, no tratamento da dependência ao fumo pelos pacientes tabagistas hipertensos e não hipertensos.

NÓS NÃO PODEMOS E NÃO GARANTIREMOS QUE VOCÊ RECEBERÁ QUALQUER BENEFÍCIO DIRETO DESTA ESTUDO.

Qualquer dado que possa ser publicado posteriormente em revistas científicas, não revelará sua identidade, entretanto, órgãos governamentais ligados à saúde podem solicitar informações a respeito da pesquisa e identidade dos voluntários envolvidos nela. Você receberá ao término do estudo, a quantia de R\$ 60,00 (sessenta reais) referentes às 10 horas em que participou do mesmo, como reembolso pelo tempo dispendido, desconforto causado (hospitalização e fornecimento de amostras de sangue) e gastos com transporte.

Assinatura do voluntário

Data

Assinatura do investigador ou testemunha

Data

Em caso de interrupção precoce do estudo e/ou se você não conseguir manter abstinência ao fumo, você receberá alta hospitalar e será retirado do estudo, recebendo o reembolso proporcional correspondente ao seu período de permanência no hospital. Para estudos adicionais, se necessários, você também receberá a quantia de R\$ 60,00 (sessenta reais) por dia.

Todos os tipos de tratamento ou diagnóstico médico, experimental ou não, envolvem algum prejuízo à saúde. O estudo será realizado em ambiente hospitalar, portanto, com os recursos disponíveis para o atendimento de possíveis emergências.

Apesar de todas as precauções, complicações podem ocorrer decorrentes de sua participação no estudo. Neste caso, você será encaminhado para assistência médica no HC-UNICAMP.

Qualquer questão a respeito do estudo ou de sua saúde deve ser dirigida ao Dr. Heitor Moreno Júnior (telefone: (19) 3788- 9539) professor do Departamento de Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp; teremos satisfação em esclarecê-las. O telefone do Comitê de Ética em Pesquisa da FCM/Unicamp é (19) 3788- 8936.

A SUA ASSINATURA EM CADA PÁGINA DESTE DOCUMENTO SIGNIFICA QUE: • VOCÊ LEU E ENTENDEU AS INFORMAÇÕES CONTIDAS ACIMA; • VOCÊ DISCUTIU O ESTUDO COM O INVESTIGADOR PRINCIPAL E/OU SUA EQUIPE; • VOCÊ DECIDIU PARTICIPAR NO ESTUDO COM BASE NAS INFORMAÇÕES FORNECIDAS; • UMA CÓPIA DESTE CONSENTIMENTO FOI DADA À VOCÊ.

Assinatura do voluntário

Data

Assinatura do investigador ou testemunha

Data

TESTE DE FAGERSTRÖM

1) Quanto tempo após acordar você fuma seu primeiro cigarro?

Dentro de 5 minutos (3)

Entre 6 e 30 minutos (2)

Entre 31 e 60 minutos (1)

Após 60 minutos (0)

2) Você acha difícil não fumar em lugares proibidos como igrejas, bibliotecas, etc.?

Sim (1)

Não (0)

3) Qual o cigarro do dia que traz mais satisfação?

O primeiro da manhã (1)

Outros (0)

4) Quantos cigarros você fuma por dia?

Menos de dez (0) _____

De 11 a 20 (1) _____

De 21 a 30 (2) _____

Mais de 31 (3) _____

5) Você fuma mais freqüentemente pela manhã?

Sim (1)

Não (0)

6) Você fuma, mesmo doente, quando precisa ficar de cama a maior parte do tempo?

Sim (1)

Não (0)

Grau de dependência:

0- 2 pontos = muito baixa

3- 4 pontos = baixo

5 pontos = médio

6- 7 pontos = elevado

8- 10 pontos = muito elevado

PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA (PAS) OBTIDA NOS GRUPOS CONTROLE, PLACEBO, BUPROPIONA, NICOTINA TRANSDÉRMICA E BUPROPIONA ASSOCIADA À NICOTINA TRANSDÉRMICA, PELO SISTEMA FINAPRES DURANTE 10 HORAS DE INTERRUÇÃO DO TABAGISMO.

T (H)	C	PL	BUP	NT	BUP + NT
0	106,8 ± 2,4	109,0 ± 2,6	109,0 ± 3,6	111,0 ± 6,3	111,5 ± 3,9
1	107,2 ± 4,6	115,0 ± 1,0	110,1 ± 4,2	112,8 ± 5,0	114,1 ± 3,6
2	114,1 ± 1,7	112,8 ± 2,1	108,0 ± 4,3	120,1 ± 4,7	122,6 ± 3,5 *
3	112,1 ± 2,2	112,5 ± 1,9	111,5 ± 3,2	123,4 ± 4,7 #	128,8 ± 3,4*‡#
4	111,2 ± 2,7	108,8 ± 3,9	116,5 ± 4,7	125,1 ± 3,8 * #‡	131,3 ± 2,4 * #
5	110,5 ± 2,1	107,1 ± 3,7	123,0 ± 4,0*#	121,5 ± 3,3* #	122,0 ± 6,1
6	109,8 ± 1,0	110,1 ± 1,8	120,6 ± 5,8	129,8 ± 6,9 * #	123,3 ± 7,9
7	108,0 ± 1,6	106,1 ± 1,0	120,1 ± 5,4 #	134,6 ± 5,4 *#‡†	120,6 ± 6,1
8	106,6 ± 0,9	110,3 ± 1,1	123,6 ± 6,5 *	132,1 ± 11,1	122,1 ± 4,3 * #
9	110,9 ± 2,2	111,3 ± 2,3	122,3 ± 6,0	128,6 ± 8,2	128,1 ± 3,3 * #
10	113,3 ± 1,7	115,0 ± 1,3	124,3 ± 6,6	129,0 ± 7,8	133,5 ± 3,3 * #

Os dados são apresentados como média ± EPM (mmHg); n=6; C= Grupo Controle; PL= Placebo; TN= Grupo Nicotina transdérmica; BUP= Grupo Bupropiona; BUP+TN= Grupo Bupropiona associada à Nicotina transdérmica. O tempo 0 (zero) corresponde à média de medidas efetuadas imediatamente antes do início do estudo. T= tempo (horas).

* *versus* Grupo Controle (P< 0,05).

versus Grupo Placebo (P< 0,05).

‡ *versus* Grupo Bupropiona (P< 0,05).

† *versus* Grupo Bupropiona associada à Nicotina transdérmica (P< 0,05).

PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (PAM) OBTIDA NOS GRUPOS CONTROLE, PLACEBO, BUPROPIONA, NICOTINA TRANSDÉRMICA E BUPROPIONA ASSOCIADA À NICOTINA TRANSDÉRMICA, PELO SISTEMA FINAPRES DURANTE 10 HORAS DE INTERRUPÇÃO DO TABAGISMO.

T (H)	C	PL	BUP	NT	BUP + NT
0	83,4 ± 3,6	84,0 ± 2,7	80,8 ± 2,5	87,3 ± 4,4	83,5 ± 2,1
1	84,7 ± 3,1	88,3 ± 2,0	85,0 ± 2,6	87,8 ± 2,9	86,1 ± 2,8
2	90,1 ± 2,1	87,3 ± 1,0	85,8 ± 3,6	93,6 ± 2,9	91,8 ± 1,8
3	83,9 ± 2,9	87,1 ± 2,3	85,6 ± 4,5	95,3 ± 3,2 *	95,0 ± 2,7
4	83,7 ± 2,5	84,0 ± 2,4	87,0 ± 5,6	91,8 ± 3,0	100 ± 2,3*#
5	81,9 ± 2,1	82,6 ± 2,0	92,5 ± 3,0 * #	90,8 ± 1,4 * #	87,3 ± 4,7
6	82,5 ± 1,5	86,5 ± 1,6*	90,0 ± 3,2	95,1 ± 3,7 *	87,1 ± 5,5
7	83,6 ± 1,8	83,0 ± 1,4	89,3 ± 2,4	95,8 ± 2,7 *#†	89,0 ± 5,5
8	81,4 ± 2,1	87,1 ± 0,9*	94,6 ± 4,1 *	97,5 ± 6,3	88,8 ± 3,5
9	82,2 ± 1,4	88,6 ± 2,9 *	95,1 ± 4,9	95,8 ± 3,3 *	90,1 ± 6,0
10	85,2 ± 1,0	93,3 ± 1,0 *	96,0 ± 3,8 *	96,5 ± 4,6	97,8 ± 2,8 *

Os dados são apresentados como média ± EPM (mmHg); n=6; C= Grupo Controle; PL= Placebo; TN= Grupo Nicotina Transdérmica; BUP= Grupo Bupropiona; BUP+TN= Grupo Bupropiona associada à Nicotina transdérmica. O tempo 0 (zero) corresponde à média de medidas efetuadas imediatamente antes do início do estudo. T= tempo (horas).

* *versus* Grupo Controle (P< 0,05).

versus Grupo Placebo (P< 0,05).

† *versus* Grupo Bupropiona associada à Nicotina transdérmica (P< 0,05).

PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA (PAD) OBTIDA NOS GRUPOS CONTROLE, PLACEBO, BUPROPIONA, NICOTINA TRANSDÉRMICA E BUPROPIONA ASSOCIADA À NICOTINA TRANSDÉRMICA, PELO SISTEMA FINAPRES DURANTE 10 HORAS DE INTERRUÇÃO DO TABAGISMO.

T (H)	C	PL	BUP	NT	BUP + NT
0	64,1 ± 1,9	68,8 ± 3,9	64,0 ± 2,0	72,6 ± 4,2	66,6 ± 2,9
1	68,5 ± 2,3	71,1 ± 3,0	69,3 ± 2,6	71,8 ± 2,1	68,6 ± 3,1
2	73,8 ± 2,3	71,1 ± 1,2	71,1 ± 3,3	77,1 ± 3,0	74,0 ± 2,4
3	67,4 ± 3,3	71,8 ± 2,9	70,3 ± 5,0	79,3 ± 3,3	75,8 ± 2,9
4	67,6 ± 3,0	68,5 ± 2,2	70,5 ± 5,7	73,8 ± 3,6	81,0 ± 2,2
5	66,5 ± 2,3	69,1 ± 3,0	74,5 ± 2,9	72,8 ± 2,3	69,6 ± 4,3
6	66,1 ± 1,6	71,1 ± 1,8	73,0 ± 2,3	75,5 ± 2,4	68,6 ± 4,6
7	68,0 ± 2,1	67,3 ± 1,8	73,1 ± 2,6	79,5 ± 1,9*#	72,3 ± 4,8
8	66,1 ± 2,3	72,3 ± 1,7	77,1 ± 3,5	78,8 ± 4,6 *	72,1 ± 3,1 *
9	66,0 ± 1,7	74,3 ± 3,1 *	78,3 ± 4,2	77,3 ± 2,0 *	75,0 ± 3,6 *
10	69,0 ± 1,6	77,8 ± 1,5 *	78,1 ± 2,4 *	77,6 ± 3,3	78,8 ± 3,8 *

Os dados são apresentados como média ± EPM (mmHg); n=6; C= Grupo Controle; PL= Placebo; TN= Grupo Nicotina Transdérmica; BUP= Grupo Bupropiona; BUP+TN= Grupo Bupropiona associada à Nicotina Transdérmica. O tempo 0 (zero) corresponde à média de medidas efetuadas imediatamente antes do início do estudo. T= tempo (horas).

* *versus* Grupo Controle (P< 0,05).

versus Grupo Placebo (P< 0,05).

FREQÜÊNCIA CARDÍACA (FC) OBTIDA NOS GRUPOS CONTROLE, PLACEBO, BUPROPIONA, NICOTINA TRANSDÉRMICA E BUPROPIONA ASSOCIADA À NICOTINA TRANSDÉRMICA, PELO SISTEMA FINAPRES DURANTE 10 HORAS DE INTERRUÇÃO DO TABAGISMO.

T (H)	C	PL	BUP	NT	BUP + NT
0	65,0 ± 3,8	67,1 ± 5,0	66,1 ± 2,4	65,8 ± 2,6	65,0 ± 3,2
1	62,1 ± 1,8	69,0 ± 6,3	65,0 ± 2,7	67,3 ± 2,2	64,0 ± 2,0
2	62,6 ± 2,2	63,6 ± 2,2	63,6 ± 1,4	66,0 ± 1,8	63,6 ± 1,4
3	63,9 ± 1,8 #	58,8 ± 3,0	65,5 ± 2,3	63,6 ± 2,1 #	65,5 ± 1,9 #
4	62,8 ± 2,7 #	58,2 ± 2,6	64,1 ± 1,7	64,5 ± 1,8 #	64,7 ± 2,9 #
5	66,7 ± 1,4	64,3 ± 3,7	65,8 ± 1,8	66,5 ± 2,0	66,5 ± 1,9
6	65,1 ± 1,8	62,0 ± 2,7	65,0 ± 2,0	68,3 ± 2,6	70,1 ± 2,0 #
7	63,8 ± 1,4	61,5 ± 2,7	61,3 ± 1,4	67,6 ± 2,1 †	66,6 ± 1,7
8	64,3 ± 1,5	62,1 ± 2,5	63,8 ± 2,2	66,6 ± 3,2	68,8 ± 2,4
9	61,2 ± 1,8	61,3 ± 2,0	67,1 ± 3,1	67,8 ± 3,2 *	67,3 ± 1,6*#
10	64,4 ± 2,2	62,3 ± 2,4	63,3 ± 2,2	67,3 ± 2,9	67,3 ± 2,1

Os dados são apresentados como média ± EPM (bpm); n=6; C = Grupo Controle; PL = Placebo; TN = Grupo Nicotina Transdérmica; BUP = Grupo Bupropiona; BUP+TN = Grupo Bupropiona associada à Nicotina Transdérmica. O tempo 0 (zero) corresponde à média de medidas efetuadas imediatamente antes do início do estudo. T= tempo (horas).

* *versus* Grupo Controle (P< 0,05).

versus Grupo Placebo (P< 0,05).

† *versus* Grupo Bupropiona (P< 0,05).

PAS OBTIDA DOS GRUPOS CONTROLE, PLACEBO, BUPROPIONA, NICOTINA TRANSDÉRMICA E BUPROPIONA ASSOCIADA À NICOTINA TRANSDÉRMICA ATRAVÉS DA MAPA (24 HORAS).

T (H)	C	PL	BUP	NT	BUP + NT
0	113,00±2,04	111,00±2,04	114,00±2,85	113,00±4,08	114,00±3,26
1	113,67±2,52	110,67±2,44	115,17±3,33	116,67±4,65	116,83±2,82
2	107,67±5,0	111,50±2,97	115,67±3,91	114,17±4,77	114,33±2,02
3	115,67±4,25	110,83±3,90	112,67±2,93	118,00±4,42	114,17±3,00
4	111,17±2,76	111,17±3,13	113,50±2,29	115,33±4,94	114,17±2,83
5	115,50±5,13	109,50±2,39	114,33±4,53	114,83±5,51	116,50±3,00
6	109,83±4,75	111,83±2,26	115,00±3,78	115,50±4,11	115,50±3,41
7	110,33±4,11	112,50±2,91	114,00±4,59	113,67±4,42	114,83±4,01
8	112,33±2,98	114,83±3,96	115,67±4,16	115,83±5,18	115,67±3,98
9	116,50±4,54	114,50±3,36	114,33±3,62	113,83±3,44	118,33±2,98
10	114,83±3,12	115,83±4,94	116,00±4,61	117,17±4,49	116,83±4,01
11	113,0±5,99	116,83±4,31	117,33±2,49	117,00±5,24	119,50±3,13
12	116,17±7,37	115,83±5,00	118,33±4,17	119,00±5,15	119,83±4,26
13	111,83±4,40	114,83±6,14	113,83±4,98	120,83±4,36	117,00±5,87
14	107,83±7,18	114,67±5,52	113,83±2,02	113,83±4,91	112,00±5,10
15	109,67±5,48	109,00±5,40	112,50±2,70	115,00±5,61	111,50±3,71
16	105,83±5,50	106,33±3,93	108,00±3,30	112,83±5,42	112,0±4,42
17	102,00±4,54	103,33±4,38	107,00±3,24	111,67±5,99	105,83±3,78
18	100,83±4,95	102,17±3,15	104,67±1,33	111,67±4,92	107,67±4,83
19	101,00±4,85	101,17±3,44	103,67±1,80	104,17±1,49	107,17±3,29
20	99,67±1,91	101,17±3,89	104,83±2,97	105,17±4,82	105,33±3,31
21	99,50±4,38	100,83±3,76	104,67±1,70	106,83±2,18	109,33±3,47
22	109,00±3,18	111,50±2,45	113,17±4,52	111,50±4,80	112,00±3,96
23	113,33±4,60	115,83±4,66	115,50±3,49	113,33±3,16	113,50±5,91
24	113,33±4,68	117,83±3,48	112,67±3,23	115,33±4,14	118,00±4,04

Os dados são apresentados em Média ± EPM (mmHg); n=6; C= Grupo Controle; PL= Grupo Placebo; B= Grupo Bupropiona; NT= Grupo Nicotina transdérmica; BUP+NT= Grupo Bupropiona associada à nicotina transdérmica. Não foi observada diferença estatística entre os grupos. T= tempo (horas).

PAM OBTIDA DOS GRUPOS CONTROLE, PLACEBO, BUPROPIONA, NICOTINA TRANSDÉRMICA E BUPROPIONA ASSOCIADA À NICOTINA TRANSDÉRMICA ATRAVÉS DA MAPA (24 HORAS).

T (H)	C	PL	BUP	NT	BUP + NT
0	86,00±2,44	85,00±2,44	85,00±2,85	85,00±3,26	83,00±2,44
1	86,33±2,64	84,17±1,68	86,17±2,40	89,00±3,74	87,83±1,81
2	82,17±2,78	83,67±1,95	86,50±2,88	85,17±2,58	85,67±1,62
3	85,17±3,01	83,17±2,62	83,50±2,07	88,00±2,87	86,00±2,73
4	84,00±3,33	85,67±2,18	84,67±1,60	87,50±3,02	86,83±1,42
5	85,00±3,13	83,17±2,07	84,67±2,47	87,00±3,67	87,17±1,64
6	84,00±2,26	83,00±1,09	84,00±2,70	86,33±2,13	86,83±2,64
7	82,50±2,68	83,67±1,64	84,50±3,20	85,83±2,54	85,00±1,69
8	84,33±2,47	87,00±2,74	86,67±2,91	86,17±3,17	87,00±2,69
9	88,17±3,13	86,83±2,64	86,00±2,67	84,33±2,06	87,17±2,21
10	88,33±4,16	87,50±3,37	86,83±3,69	88,00±2,26	87,33±2,96
11	87,33±4,75	89,83±3,03	91,33±2,55	92,17±3,60	91,17±2,44
12	90,00±4,72	91,83±5,00	89,00±1,93	91,83±4,80	91,50±2,49
13	87,33±3,51	86,33±6,20	86,83±2,58	93,17±5,22	89,33±3,85
14	80,67±4,58	85,33±3,68	87,17±1,35	83,67±3,81	82,50±3,24
15	83,17±3,87	81,83±3,98	79,83±3,51	84,83±5,25	80,00±2,13
16	79,33±4,11	81,33±3,35	78,50±2,07	83,33±4,25	80,67±2,09
17	74,67±3,55	75,00±4,37	80,50±2,95	83,33±5,06	78,67±3,42
18	76,33±3,71	77,83±1,85	75,33±1,62	81,83±3,64	79,00±3,44
19	75,50±5,76	77,67±3,54	77,33±2,55	78,00±2,47	79,67±2,49
20	74,83±1,78	75,83±4,57	77,50±3,89	78,50±3,84	76,83±2,77
21	76,17±1,40	74,83±3,16	78,50±1,02	78,17±3,56	80,83±3,43
22	87,17±5,11	84,83±3,09	85,67±4,93	85,83±2,24	82,83±1,46
23	88,33±3,15	85,33±4,46	90,83±3,58	87,17±1,95	87,17±4,11
24	85,50±3,62	91,83±2,28	87,00±2,74	95,67±2,70	91,67±1,35

Os dados são apresentados em Média ± EPM (mmHg); n=6; C= Grupo Controle; PL= Grupo Placebo; B= Grupo Bupropiona; NT= Grupo Nicotina transdérmica; BUP+NT= Grupo Bupropiona associada à nicotina transdérmica. Não foi observada diferença estatística entre os grupos. T= tempo (horas).

PAD OBTIDA DOS GRUPOS CONTROLE, PLACEBO, BUPROPIONA, NICOTINA TRANSDÉRMICA E BUPROPIONA ASSOCIADA À NICOTINA TRANSDÉRMICA ATRAVÉS DA MAPA (24 HORAS).

T (H)	C	PL	BUP	NT	BUP + NT
0	73,00±3,67	70,00±2,85	71,00±3,26	69,00±3,26	69,00±2,47
1	72,67±2,69	70,17±1,78	71,17±2,42	73,50±3,29	72,83±2,11
2	67,17±2,38	69,67±1,82	71,33±3,00	71,00±1,98	71,50±2,13
3	70,67±1,82	70,00±2,71	69,33±1,89	73,67±2,24	71,83±2,35
4	71,00±4,11	71,67±2,07	69,50±1,76	71,67±2,13	72,83±1,27
5	71,50±2,29	68,83±1,70	70,50±2,66	72,67±3,06	73,83±1,79
6	68,33±2,18	68,33±1,60	69,33±2,99	70,67±1,45	72,50±2,71
7	67,00±2,53	69,33±1,66	70,50±2,88	70,83±1,99	70,17±1,92
8	68,83±2,28	71,67±2,49	71,83±3,28	72,33±2,53	72,33±2,45
9	74,67±3,50	71,83±2,51	71,33±2,40	69,50±2,07	71,50±2,29
10	76,50±3,87	73,17±3,31	71,83±3,00	72,50±2,11	72,00±2,89
11	74,83±4,60	77,33±3,14	76,50±3,71	78,33±3,50	77,33±2,65
12	77,00±5,05	76,50±3,69	76,00±1,69	77,33±4,54	76,00±2,62
13	74,67±4,11	71,33±2,75	72,50±3,88	76,00±6,00	75,17±3,21
14	65,67±4,99	72,83±3,75	74,50±2,95	69,83±3,84	69,00±2,63
15	69,33±3,85	65,00±3,30	64,67±4,23	68,83±6,30	64,17±2,51
16	64,17±3,84	68,50±3,25	63,33±2,30	67,50±3,82	64,17±2,34
17	59,33±3,21	62,17±4,80	66,33±3,56	68,83±4,33	64,17±4,28
18	64,00±3,96	63,00±2,82	60,33±2,33	66,17±3,28	63,67±3,82
19	60,50±5,02	63,50±3,88	61,33±2,07	65,50±3,21	65,67±2,88
20	61,67±2,04	62,17±5,28	63,33±4,42	64,83±3,44	63,67±3,14
21	63,67±5,18	60,83±3,92	64,50±1,47	63,67±3,65	65,17±3,29
22	74,83±7,06	71,67±4,23	68,17±2,28	73,00±1,67	69,67±2,48
23	75,67±2,21	69,33±4,65	75,00±3,38	72,67±2,96	74,33±3,76
24	69,00±3,01	76,50±3,41	73,83±2,77	78,33±1,40	77,83±,87

Os dados são apresentados em Média ± EPM (mmHg); n=6; C= Grupo Controle; PL= Grupo Placebo; B= Grupo Bupropiona; NT= Grupo Nicotina transdérmica; BUP+NT= Grupo Bupropiona associada à nicotina transdérmica. Não foi observada diferença estatística entre os grupos. T= tempo (horas).

FC OBTIDA DOS GRUPOS CONTROLE, PLACEBO, BUPROPIONA, NICOTINA TRANSDÉRMICA E BUPROPIONA ASSOCIADA À NICOTINA TRANSDÉRMICA ATRAVÉS DA MAPA (24 HORAS).

T (H)	C	PL	BUP	NT	BUP + NT
0	68,00±4,08	71,00±6,12	64,00±2,44	68,00±1,63	70,00±4,08
1	66,50±3,93	69,50±3,19	67,00±1,93	68,17±3,08	72,67±3,98
2	66,83±3,78	61,33±2,13	67,83±3,28	66,17±1,57	67,33±2,76
3	64,50±3,26	59,33±1,80	63,67±1,95	64,67±2,43	63,83±1,93
4	69,33±3,97	60,83±2,52	65,50±1,56	66,50±2,95	67,50±2,53
5	75,33±6,19	62,67±2,72	65,00±2,06	66,50±1,60	70,33±3,65
6	70,50±5,67	63,33±3,20	64,83±1,64	69,50±3,02	70,00±2,00
7	68,00±4,00	60,67±2,34	64,00±2,36	67,83±1,73	68,00±2,17
8	70,00±4,93	62,67±2,69	64,33±2,29	70,33±1,78	68,17±2,38
9	73,67±3,86	68,33±5,29	64,83±1,93	68,17±2,98	67,67±1,82
10	80,17±4,48	67,33±5,62	64,83±1,72	70,67±4,87	68,33±1,82
11	78,00±6,25	81,17±6,41	81,00±6,54	83,33±4,18	79,50±5,51
12	83,67±4,23	86,33±9,44	91,83±3,91	84,67±4,41	83,67±4,69
13	78,83±3,66	80,17±5,87	87,83±3,11	92,00±6,55	84,67±4,73
14	75,17±4,74	79,83±5,63	84,50±2,47	81,67±5,16	79,33±3,83
15	72,17±3,21	72,50±4,44	76,17±2,77	77,50±5,63	71,17±1,66
16	67,00±4,31	67,33±3,73	73,00±1,94	70,00±5,00	69,00±1,61
17	62,67±2,83	65,33±3,37	72,00±2,85	73,00±5,61	67,00±2,53
18	66,33±4,62	62,33±2,23	66,00±2,03	67,83±3,15	66,83±2,95
19	66,33±6,70	60,50±1,52	70,00±4,18	66,00±3,17	64,00±1,06
20	60,83±2,51	58,17±1,79	61,33±2,20	65,83±4,42	60,67±1,66
21	62,00±7,26	59,00±1,80	63,17±3,19	60,83±1,97	62,33±2,62
22	77,67±7,58	70,50±3,53	72,67±6,23	69,17±4,08	71,33±4,47
23	80,83±5,11	85,83±7,52	80,33±4,31	71,67±4,95	79,17±4,12
24	73,67±3,71	85,83±5,72	79,83±2,62	81,50±3,62	80,33±4,78

Os dados são apresentados em Média ± EPM (bpm); n=6; C= Grupo Controle; PL= Grupo Placebo; B= Grupo Bupropiona; NT= Grupo Nicotina transdérmica; BUP+NT= Grupo Bupropiona associada à nicotina transdérmica. Não foi observada diferença estatística entre os grupos. T= tempo (horas).

ANÁLISE DOS VALORES OBTIDOS DE PA ATRAVÉS DA MAPA NO PERÍODO DE 24 HORAS

GRUPO CONTROLE	Valores Obtidos		Valores Normais		Valores Limitrofes		Valores Anormais	
Pressão Arterial	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD
Médias PA vigília (mm Hg)	113	72	<135	<85	135-140	85-90	>140	>90
Médias PA no Sono (mm Hg)	104	63	<120	<75	120-125	75-80	>125	>80
Médias PA nas 24 h (mm Hg)	110	69	<130	<80	130-135	80-85	>135	>85
GRUPO PLACEBO	Valores Obtidos		Valores Normais		Valores Limitrofes		Valores Anormais	
Pressão Arterial	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD
Médias PA vigília (mm Hg)	114	72	<135	<85	135-140	85-90	>140	>90
Médias PA no Sono (mm Hg)	105	64	<120	<75	120-125	75-80	>125	>80
Médias PA nas 24 h (mm Hg)	110	73	<130	<80	130-135	80-85	>135	>85
GRUPO BUPROPIONA (BUP)	Valores Obtidos		Valores Normais		Valores Limitrofes		Valores Anormais	
Pressão Arterial	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD
Médias PA vigília (mm Hg)	115	72	<135	<85	135-140	85-90	>140	>90
Médias PA no Sono (mm Hg)	108	65	<120	<75	120-125	75-80	>125	>80
Médias PA nas 24 h (mm Hg)	112	70	<130	<80	130-135	80-85	>135	>85
GRUPO NICOTINA TRANSDÉRMICA (NT)	Valores Obtidos		Valores Normais		Valores Limitrofes		Valores Anormais	
Pressão Arterial	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD
Médias PA vigília (mm Hg)	116	73	<135	<85	135-140	85-90	>140	>90
Médias PA no Sono (mm Hg)	110	67	<120	<75	120-125	75-80	>125	>80
Médias PA nas 24 h (mm Hg)	114	71	<130	<80	130-135	80-85	>135	>85
GRUPO BUP + NT	Valores Obtidos		Valores Normais		Valores Limitrofes		Valores Anormais	
Pressão Arterial	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD	PAS	PAD
Médias PA vigília (mm Hg)	116	73	<135	<85	135-140	85-90	>140	>90
Médias PA no Sono (mm Hg)	109	65	<120	<75	120-125	75-80	>125	>80
Médias PA nas 24 h (mm Hg)	114	70	<130	<80	130-135	80-85	>135	>85

Referência: Diretrizes para o uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial III (2001).