

**Patrícia Viviane Gaya**

**Eficácia do uso de marcadores genéticos na escolha do tratamento farmacológico do tabagismo com bupropiona e vareniclina e implicações na combinação das drogas: estudo randomizado, controlado**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo, para obtenção do título de  
Doutor em Ciências.

Programa de Cardiologia

Orientadora: Profa. Dra. Jaqueline Ribeiro Scholz

**São Paulo**

**2023**

**Patrícia Viviane Gaya**

**Eficácia do uso de marcadores genéticos na escolha do tratamento farmacológico do tabagismo com bupropiona e vareniclina e implicações na combinação das drogas: estudo randomizado, controlado**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo, para obtenção do título de  
Doutor em Ciências.

Programa de Cardiologia

Orientadora: Profa. Dra. Jaqueline Ribeiro Scholz

**São Paulo**

**2023**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Gaya, Patricia Viviane

Eficácia do uso de marcadores genéticos na  
escolha do tratamento farmacológico do tabagismo com  
bupropiona e vareniclina e implicações na combinação  
das drogas : estudo randomizado, controlado /  
Patricia Viviane Gaya. -- São Paulo, 2023.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientadora: Jaqueline Ribeiro Scholz.

Descritores: 1.Cessação do tabagismo 2.Medicina  
de precisão 3.Vareniclina 4.Bupropiona  
5.Farmacogenética 6.Terapia combinada

USP/FM/DBD-147/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

## Dedicatória

*A meu querido pai Air Aníbal Gaya (em memória), em quem procuro me espelhar diariamente e que nunca deixou de me apoiar em minha trajetória de vida. Perdeu a vida precocemente durante a elaboração deste trabalho, mas estará sempre ao lado de Deus, guiando meus passos. Dedico-lhe esta e todas as minhas futuras conquistas!*

*A minha querida mãe, Vanir de Amorim Gaya, o verdadeiro pilar de nossa família, cujo irrestrito amor e apoio incondicional em todos os momentos, desde sempre, foram fundamentais para meu crescimento. Espero que recompensa como esta possa amenizar todos esses anos longe de você.*

*A meus irmãos Cintia Christiane Gaya e Dênio Ricardo Gaya, pela eterna união e amor nos momentos mais difíceis.*

*A minha afilhada Maria Helena Gaya Pitz, tão querida e amada, e a meus sobrinhos amados Julia Gaya Pitz, Felipe Gaya Pitz, Heloisa Gaya, João Gaya e Pedro Henrique Gaya.*

*A minha amiga Jaqueline Scholz, que acompanhou de perto todos esses desafios com incansável disposição para me ajudar e quem necessitasse.*

*A meus cunhados Andrea Góes Gaya e Danilo Pitz, que assumiram um lugar de grande importância em nossos corações.*

*A meus padrinhos Jau e Neusa Gaya, sempre tão presentes e dedicados em todos os momentos de minha trajetória.*

## **Agradecimentos**

*À Profa. Dra. Jaqueline Ribeiro Scholz, médica da mais alta competência, reconhecida mundialmente, respeitada por todos os colegas de profissão, sem a qual este estudo jamais teria nascido e sido concluído. Fez-se presente não só como orientadora, mas também como suporte nos momentos difíceis por que passei durante a elaboração deste projeto. Sobretudo, por tantos anos de ensinamentos e compartilhamento de experiências na valiosa estrada do tratamento de tabagismo. A gratidão é eterna.*

*Ao Dr. Alexandre Costa Pereira, que possibilitou o início do projeto de genética, do qual este estudo faz parte, colocando o Brasil na vanguarda no tema Medicina de Precisão.*

*Ao Prof. Dr. Paulo Caleb Junior Lima Santos, que foi designado pelo Dr. Alexandre Pereira para dar início ao projeto genética e tabagismo e continuidade, mantendo a linha de pesquisa junto a agências financiadoras, fornecendo recursos financeiros para execução do projeto, com presença sempre positiva e incentivadora. Atualmente é Professor Livre-Docente no Departamento de Farmacologia da Escola Paulista de Medicina da Unifesp.*

*À colega Dra. Tânia Marie Ogawa Abe, pela dedicada participação, disposição e comprometimento.*

*Aos colegas Miguel Nassif Junior e Larissa Galas, pela colaboração nos atendimentos aos participantes.*

*A toda equipe do Laboratório de Genética do Instituto do Coração (InCor), em especial Juliana Rocha Santos e a Paulo Roberto Xavier Tomaz, pela participação ativa, atendimento, randomização e contato direto com os participantes e colaboração mútua. Este trabalho em equipe rendeu muitos frutos de conhecimento que compartilhamos.*

*Ao Programa de Tratamento do Tabagismo do Instituto do Coração (InCor), em especial à querida Regina Enedina da Silva, secretária do programa, pela dedicação, eficiência, comprometimento com os participantes do protocolo.*

*A toda equipe do Consultório INCOR, setor Convênios e Privados e, em especial, a funcionária Penha Sobral Szemeredi, pelo cuidado e zelo com espaço de atendimento e atenção aos participantes. Também agradeço a toda equipe de enfermagem deste setor, em especial a Paula Cristina do Carmo Brito e a Maria do Alívio Rocha Novaes, sempre prestativas e cuidadosas com todos os participantes.*

*As minhas colegas de pós-graduação Bianca Boura Belline e Iana Rosa de Moraes, por compartilharmos esta jornada, como apoio mútuo.*

*Ao professor de inglês Cláudio Lima Cabral, sempre tão dedicado, disponível, para me ajudar com o idioma inglês.*

*O presente trabalho foi realizado com o apoio financeiro da FAPESP (Proc. 2013-09295-3 e Proc, 2013-20614-3) e CNPq (Proc. 470410\2013-2) toda a infraestrutura para processamento das amostras genéticas.*

*Ao suporte estatístico fornecido por Mitti Koyama e Júlia Fukushima.*

*Sinceros agradecimentos à comissão de pós-graduação da Cardiologia do InCor pelo suporte.*

*Gratidão especial aos participantes que possibilitaram a realização deste estudo.*

## EPÍGRAFE

*“A única maneira de fazer um excelente trabalho é amar o que você faz”*

*Steve Jobs*

## **NORMALIZAÇÃO ADOTADA**

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.



## SUMÁRIO

### LISTA DE FIGURAS

### LISTA DE TABELAS

### LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

### RESUMO

### ABSTRACT

1. Introdução.....	15
1.1. Tabagismo cenário mundial e nacional.....	16
1.2. Dependência à nicotina.....	19
1.3. Tratamento do Tabagismo.....	21
1.4. Experiência do InCor com Medicina de Precisão. Uso de marcadores genéticos na farmacoterapia do tabagismo.....	24
1.5. Vareniclina.....	28
1.6. Bupropiona.....	29
1.7. Combinação de vareniclina e bupropiona.....	31
2. Justificativa.....	34
3. Objetivos.....	35
3.1. Objetivo primário.....	36
3.1. Objetivos secundários.....	36
3.2. Objetivo de segurança.....	36
4. Materiais e Métodos.....	37
4.1. Delineamento do Estudo.....	38
4.2. População.....	38
4.3. Critérios de elegibilidade.....	39
4.3.1. Critérios de inclusão.....	39
4.3.2. Critérios de exclusão.....	39
4.4. Cálculo amostral.....	39
4.5. Randomização e Cegamento.....	39
4.6. Procedimentos do protocolo.....	40
4.6.1. Anamnese.....	40

4.6.2. Avaliação da dependência à nicotina.....	40
4.6.3. Coleta de amostra de material genético e processamento.....	41
4.6.4. Prescrição de fármacos tabagismo.....	42
4.6.5. Técnica comportamental.....	43
4.6.6. Rotina de procedimentos em cada visita.....	44
<b>4.7. Desfechos de eficácia.....</b>	<b>46</b>
<b>4.8. Análise estatística.....</b>	<b>46</b>
<b>5. Resultados.....</b>	<b>49</b>
<b>5.1. Recrutamento.....</b>	<b>50</b>
<b>5.2. Comparação das características entre grupos.....</b>	<b>50</b>
5.2.1. Variáveis demográficas, clínicas e psiquiátricas.....	50
5.2.2. Variáveis relacionadas à consumo de cigarros e dependência à nicotina.....	52
5.2.3. Frequência dos genótipos - Equilíbrio de Hardy - Weinberg.....	53
<b>5.3. Desfecho principal – eficácia nos grupos.....</b>	<b>54</b>
<b>5.4. Desfechos secundários – análise de subgrupos.....</b>	<b>56</b>
5.4.1. Comparação entre polimorfismos.....	56
5.4.2. Subgrupo vareniclina.....	58
5.4.3. Subgrupo bupropiona.....	59
5.4.4. Subgrupo vareniclina + bupropiona.....	60
5.4.5. Interrupção do tratamento relacionada ao fármaco inicial.....	60
5.4.6. Comparação do desempenho entre as combinações de fármacos.....	61
5.4.7. Análise de regressão logística variável preditora.....	62
5.4.8. Modelo preditivo - acurácia do delta de consumo. Curva ROC.....	65
<b>5.5. Segurança e tolerabilidade aos medicamentos.....</b>	<b>67</b>
<b>6. Discussão.....</b>	<b>71</b>
<b>7. Limitações do Estudo.....</b>	<b>82</b>
<b>8. Conclusão.....</b>	<b>84</b>
<b>9. Anexos.....</b>	<b>85</b>
<b>10. Referências.....</b>	<b>97</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Quadro1.</b> Linha do tempo do Protocolo.....	45
<b>Figura 1.</b> Diagrama de fluxo da distribuição dos participantes nos grupos genética e controle. Informações detalhadas sobre a descontinuidade do tratamento.....	50
<b>Figura 2.</b> Taxa de cessação do tabagismo comparando grupo genética e grupo controle na semana 4 e semanas 8 a 12.....	54
<b>Figura 3.</b> Comparação das taxas de sucesso na 4ª semana considerando polimorfismos e medicamentos.....	56
<b>Figura 4.</b> Distribuição de medicamentos até a quarta semana.....	58
<b>Figura 5.</b> Curva ROC para sucesso do tratamento.....	67

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Características demográficas, clínicas e psiquiátricas por grupo de intervenção.....	52
<b>Tabela 2.</b> Características relacionadas ao consumo de cigarros, dependência à nicotina e distribuição de polimorfismo por grupo de intervenção.....	53
<b>Tabela 3.</b> Regressão logística comparando eficácia nos grupos genética e controle em modelo univariado e ajustado por variáveis demográficas, clínicas, psiquiátricas e consumo cigarros na semana 4 e semana 12.....	55
<b>Tabela 4.</b> Desfecho final de tratamento em participantes que iniciaram com vareniclina.....	59
<b>Tabela 5.</b> Desfecho final de tratamento em participantes que iniciaram com bupropiona.....	59
<b>Tabela 6.</b> Desfecho final de tratamento em participantes que iniciaram com vareniclina + bupropiona.....	60
<b>Tabela 7.</b> Interrupção do tratamento de acordo com o medicamento inicial.....	60
<b>Tabela 8.</b> Comparação da eficácia das estratégias distintas de combinações dos medicamentos vareniclina e bupropiona.....	62
<b>Tabela 9.</b> Média do delta de consumo de acordo com medicação usada no tratamento.....	63
<b>Tabela 10.</b> Análise de regressão logística para desfecho de sucesso global considerando medicamentos usados, ajustado por variáveis diversas e com uso da estimativa do sistema de equações estruturais generalizados para delta do consumo.....	64
<b>Tabela 11.</b> Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos, área sob a curva ROC, e respectivos intervalos de confiança de 95% para o delta de consumo.....	66
<b>Tabela 12.</b> Medicamentos e eventos adversos até a semana 4.....	68
<b>Tabela 13.</b> Eventos adversos entre a 5ª semana e 12ª semana de acordo com medicamentos.....	69

## LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

**ANKK1Taq1A** Gene que codifica uma proteína quinase envolvida em vias de transdução de sinal

**AVC** Acidente Vascular Cerebral

**α4** Subunidade alfa 4 dos receptores acetilcolínicos nicotínicos neuronais

**α3** Subunidade alfa 3 dos receptores acetilcolínicos nicotínicos neuronais

**α7** Subunidade alfa 7 dos receptores acetilcolínicos nicotínicos neuronais

**α1** Subunidade alfa 1 dos receptores acetilcolínicos 52nicotínicos neuronais

**α1βγδ** Subunidade alfa 1 e beta dos receptores acetilcolínicos nicotínicos neuronais

**β2** Subunidade beta 2 dos receptores acetilcolínicos nicotínicos neuronais

**β4** Subunidade beta 4 dos receptores acetilcolínicos nicotínicos neuronais

**BUP** Bupropiona

**CATS** *Cardiovascular Safety of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers*

**CDC** Centro de Prevenção e Controle de Doenças (*Centers for Disease Control and Prevention*)

**CYP2B6** Isoenzima integrante do complexo citocromo P450

**CYP2B6** Gene que codifica a isoenzima CYP2B6

**CHRNA4** Gene que codifica a subunidade α4 dos receptores acetilcolínicos nicotínicos

**CHRN2** Gene que codifica a Subunidade β2 dos receptores acetilcolínicos nicotínicos

**CO** Monóxido de carbono

**C14** Carbono radioativo

**DN** Dependência à nicotina

**DNA** Ácido desoxirribonucleico

**DPOC** Doença pulmonar obstrutiva crônica

**EAGLES** *The Evaluation Adverse Events in a Global Smoking Cessation Study*

**EEG** Eletroencefalograma

**EHW** Equilíbrio de Hardy-Weinberg

**EM** Entrevista motivacional

**EMEA** Agência Europeia de Medicamentos

**Escore Issa** Escore de consumo situacional Issa

**EUA** Estados Unidos da América

**FC** Frequência cardíaca

**FDA** Agência sanitária do governo americano que controla alimentos e fármacos  
- *Food and Drug Administration*

**FTND** Teste de Fagerström para dependência à nicotina – *Fagerström test for nicotine dependence*

**GABA** Ácido gama-aminobutírico

**HCFMUSP** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**HWE** Hardy-Weinberg *balance* -

**INCOR** Instituto do Coração – SP

**ITT** Intenção de tratar

**MACE** Evento cardiovascular maior

**MAO** Monoamina oxidase

**nAChRs** Receptores acetilcolínicos-nicotínicos

**NUI** Inventário do uso de nicotina

**NMR** *nicotine metabolic ratio*

**PA** Pressão arterial

**PAF** Programa de Assistência ao Fumante

**PCDT** Protocolo Clínico de Diretrizes Tabagismo

**PIB** Produto interno bruto

**SNC** Sistema nervoso central

**SNIPs** Polimorfismo de nucleotídeo único - *single nucleotide polymorphisms*

**SUS** Sistema Único de Saúde

**T-1** Visita Seleção

**T0** Visita de início do tratamento farmacológico

**T2** Visita de 2 semanas após o tratamento farmacológico

**T4** Visita de 4 semanas após tratamento farmacológico

**T6** Visita de 6 semanas após tratamento farmacológico

**T8** Visita de 8 semanas após tratamento farmacológico

**T12** Visita de 12 semanas e término do tratamento

**TRN** Terapia de Reposição Nicotínica

**VAR** vareniclina

## RESUMO

Gaya PV. Eficácia do uso de marcadores genéticos na escolha do tratamento farmacológico do tabagismo com bupropiona e vareniclina e implicações na combinação das drogas: estudo randomizado, controlado (tese). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2023.

**Introdução:** A cessação do tabagismo é estratégia fundamental para a redução de morbimortalidade geral. Nosso grupo publicou dois artigos identificando marcadores genéticos que se correlacionaram ao melhor resultado no tratamento com bupropiona e com vareniclina. O **objetivo** deste estudo foi testar se o uso dos marcadores genéticos na escolha da droga inicial para o tratamento do tabagismo, estratégia conhecida como “medicina de precisão”, poderia ser superior ao uso da medicação mais eficaz para cessação do tabagismo (vareniclina). Avaliamos, também, se esta estratégia reduziria a necessidade de combinar medicamentos para otimização das taxas de sucesso antes do final do tratamento. **Métodos:** Ensaio clínico randomizado parcialmente cego realizado de novembro de 2017 a março de 2022, em centro único em São Paulo, Brasil. Um total de 361 fumantes receberam aconselhamento para parar de fumar e medicamentos de acordo com a randomização em grupo genético ou grupo controle, proporção 1:1. O grupo genético (n=184) iniciou o tratamento com bupropiona, caso o genótipo AA para CYP2B6 (rs2279343) estivesse presente; se não, com vareniclina se o genótipo CT ou TT para CHRNA4 (rs1044396) estivesse presente. Na ausência de polimorfismos favoráveis, iniciou com ambas as drogas. O grupo controle (n=177) iniciou com vareniclina, independentemente dos marcadores genéticos. O tratamento medicamentoso durou 12 semanas. A eficácia foi avaliada com cessação na semana 4 e entre as semanas 8 a 12, confirmadas com monóxido de carbono no ar exalado. Nos fumantes que não obtiveram abstinência completa na semana 4, foi adicionado outro medicamento; portanto, se estivessem usando vareniclina 2 mg/dia, adicionamos bupropiona 150 mg/dia; se estivessem usando bupropiona 300 mg/dia, adicionamos vareniclina 2 mg/dia e reduzimos bupropiona para 150 mg/dia. **Resultados:** Não houve diferença entre os grupos em relação às características demográficas, clínicas, psiquiátricas, dependência a nicotina e distribuição dos genes (Equilíbrio de Hardy-Weinberg) ( $p>0,05$ ). A taxa de abstinência no grupo controle foi significativamente superior à do grupo genético, tanto na semana 4 (abstinência pontual), quanto ao final do tratamento (abstinência contínua entre semanas 8 a 12), respectivamente: na semana 4 - grupo controle 42,9% (IC 95% 36%- 50%) versus grupo genético 30,4% (intervalo de confiança CI 95% 24%-37%),  $p=0,014$ ; e na semana 12: grupo controle 74% (IC 95% 67%-80%) vs 57% (IC 95% 49%-64%) no grupo genético,  $p=0,001$ . A presença dos polimorfismos favoráveis não interferiu na eficácia dos fármacos. Não houve diferença na taxa de abstinência entre quem adicionou a outra droga durante o tratamento ou iniciou com ambas ( $p=0,72$ ). No entanto, a chance de interromper o tratamento quando iniciado com bupropiona foi 3,54 (IC 95% 1,98 -6,3) maior do que quando iniciado com vareniclina ( $p<0,001$ ). **Conclusão:** O polimorfismo CYP2B6 (rs2279343) favorável à bupropiona e o polimorfismo CHRNA4(rs1044396) favorável à vareniclina não aumentaram a eficácia das drogas. A melhor estratégia para cessação do tabagismo foi iniciar o tratamento com a droga mais potente (vareniclina) e adicionar bupropiona para os resistentes à monoterapia.

**Descritores:** Cessação do tabagismo, Medicina de precisão, Vareniclina, Bupropiona, Farmacogenética, Terapia combinada



## ABSTRACT

Gaya PV. Efficacy of genetic markers in choosing pharmacological treatment for smoking cessation with bupropion and varenicline and implications for combining drugs: randomized controlled study (thesis). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, 2023.

**Introduction:** Smoking cessation remains the best strategy for reducing general morbimortality. Our team has published two articles regarding genetic markers related to better outcomes in treatment with bupropion and varenicline. The **objective** of this trial was to test whether using genetically favorable markers to choose a smoking cessation drug treatment (Precision Medicine) was better than using a powerful smoking cessation drug (varenicline) from the start of treatment. In addition, we wanted to test whether this strategy would have an impact on combining drug to achieve smoking cessation before the end of treatment when monotherapy had failed. **Methods:** Partially blinded randomized controlled trial conducted between November 2017 and March 2022 at a single center in São Paulo, Brazil. A total of 361 participants received smoking cessation counseling and medication according to 1:1 genetic group or control group randomization. The genetic group (n=184) started treatment with bupropion when the genotype AA for CYP2B6 (rs2279343) was present. Alternatively, participants started with varenicline when genotype CT or TT for CHRNA4(rs1044396) was present. When favorable to neither, participants started with both drugs. The control group (n=177) started with varenicline, independent of genetic markers. The drug treatment lasted 12 weeks. The first endpoint was abstinence rate at week four and between weeks 8 and 12, confirmed with carbon monoxide in exhaled air. Participants who did not achieve complete abstinence at week 4 were given an additional drug. Therefore, if participants were using varenicline 2mg/day we added bupropion 150mg/day, and if they were using bupropion 300mg/day we added varenicline 2mg/day and reduced bupropion to 150mg/day. **Results:** There were no differences between groups related to demographics, clinical, psychiatric characteristics, nicotine dependence and gene distribution (Hardy-Weinberg Balance) ( $p>0.05$ ). The abstinence rate in the control group was significantly higher than the genetic group, both at week 4 (point abstinence) and at the end of treatment (continuous abstinence between weeks 8 to 12) confirmed with carbon monoxide concentration in exhaled air, respectively: at week 4 – control group 42.9% (CI 95% 36%-50%) vs genetic group 30.4% (Confidence interval CI 95% 24%-37%)  $p=0.014$ ; and at week 12: control group 74% (CI 95% 67%-80%) vs 57% (CI 95% 49%-64%) genetic group,  $p=0,001$ . The presence of favorable polymorphisms did not interfere with drug efficacy. There was no difference in the abstinence rate between those who added another drug during treatment and those who started with both drugs at the beginning ( $p=0.72$ ). However, the odds ratio of interrupting treatment when starting with bupropion was 3.54 (CI 95% 1.98-6.3) higher than when starting with varenicline ( $p<0.001$ ), independent of polymorphism. **Conclusion:** The CYP2B6(rs2279343) polymorphism favorable to bupropion and the CHRNA4(rs1044396) polymorphism favorable to varenicline did not increase the drug's efficacy. The best strategy for smoking cessation is to start treatment with the most potent drug (varenicline) and add bupropion for those resistant to monotherapy.

**Descriptors:** Smoking cessation; Precision medicine; Varenicline; Bupropion; Pharmacogenetics; Drug therapy, combination

# 1. Introdução

---

### **1.1. Tabagismo cenário mundial e nacional**

O tabagismo é reconhecido como uma doença crônica causada pela dependência à nicotina presente nos produtos à base de tabaco. De acordo com a Revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde [CID-11], 6C4A Desordem devido ao uso de nicotina, e integra o grupo de "transtornos mentais, comportamentais ou do neurodesenvolvimento" em razão do uso da substância psicoativa (WHO, 2022) [1]. É considerado como a maior causa evitável isolada de adoecimento e mortes precoces em todo o mundo [2].

Com 1,1 bilhão de fumantes no mundo e mais 200 milhões que usam outros produtos derivados do tabaco, seu uso continua sendo uma epidemia global [3]. Pela primeira vez, as taxas globais de tabagismo caíram para 19,6% em 2019, antes eram 22,6% em 2007, isto demonstra que a política de controle do tabaco funciona, mas o alerta é que, embora mais pessoas estejam sendo protegidas por intervenções regulatórias eficazes, incluindo impostos sobre o tabaco, áreas de restrições de consumo, proibição de publicidade, esses esforços deveriam ser muito mais robustos para enfrentar uma indústria, cujo lucro bruto subiu para, pelo menos, US\$ 60 bilhões em 2020 [3], influenciado pela pandemia de COVID 19. O progresso global pode estar ameaçado pelo aumento das taxas de tabagismo entre crianças de 13 anos a 15 anos, em muitos países, e pelas táticas da indústria do tabaco, como visar países mais pobres com ambientes regulatórios fracos e, principalmente naqueles com regulação, tentar promover novos produtos como cigarro eletrônico e aquecido.

Segundo Jeffrey Drope, Professor Pesquisador de Saúde Pública na Universidade de Illinois em Chicago, e um dos autores da 7ª Edição do Atlas do

Tabaco [3], “a indústria do tabaco é uma relíquia cujo crescimento ainda depende de atrair as crianças para um dos produtos de consumo mais viciantes e nocivos já inventados”.

Estima-se que o tabagismo esteja associado a 8 milhões de mortes por ano, sendo que mais de 7 milhões são relacionadas ao uso direto do tabaco e 1,2 milhão, ao fumo passivo [2].

No Brasil, dados publicados em 2017 [4] indicavam que cerca de 443 pessoas morreram por dia em decorrência do tabagismo, foram cerca de 161.853 mortes no ano de 2015, sendo 33.179 por doença cardíaca, 37.686 por DPOC, 26.651 por vários tipos de câncer tabaco-relacionados, 24.443 por câncer de pulmão, 12.201 por pneumonia e 10.041 por AVC. O custo do tabagismo foi de R\$ 56,9 bilhões, sendo R\$ 39,4 bilhões gastos com despesas médicas e R\$ 17,5 bilhões com custos de perda de produtividade, incapacidade ou morte prematura [2] e o valor arrecadado com impostos a partir da venda de cigarros no país, no mesmo ano, foi de R\$ 12,9 bilhões, gerando saldo negativo de R\$ 44 bilhões [4].

Monitorar a epidemia do tabaco certamente orienta a melhor maneira de adaptar as políticas públicas. O Brasil adota monitoramento e produz políticas públicas bem atuantes no controle do tabagismo [5]. Nos últimos 30 anos houve redução expressiva no número de fumantes, mas ainda temos cerca de 20 milhões de fumantes, os que nos torna o 8º país com maior número de fumantes no mundo [6]. Dados atuais do Vigitel [7] (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico), mostram que a prevalência de fumantes reduziu de 15,7% em 2006 para 9,1% em 2022, sendo

maior no sexo masculino (11,8%) do que no feminino (6,7%). No total da população, a frequência de fumantes tendeu a ser menor entre os adultos jovens (antes dos 34 anos de idade) e entre aqueles com 65 anos e mais. A frequência de fumar diminuiu com o aumento da escolaridade e foi particularmente alta entre homens com até 8 anos de estudo (15,7%).

O tabagismo está associado a aumento da morbidade e mortalidade, por diversas doenças [8]. Além do dano direto à saúde do indivíduo, existe o impacto econômico. Pode se calcular o impacto financeiro, considerando tanto custos diretos (hospitalização e medicação) como indiretos (perda de produtividade por morbimortalidade). Estudo que avaliou 150 países [9], concluiu que o impacto financeiro direto é de 422 bilhões de dólares (5,7% do gasto global com saúde), e o impacto indireto é de 1.014 bilhão de dólares (incapacidade impactando em 357 bilhões e mortalidade em 657 bilhões), representando 1,8% do PIB global (cerca de 1, 4 trilhão de dólares por ano).

Proporcionalmente, o tabagismo é responsável por uma em cada cinco mortes entre os que continuam a fumar até o final da vida [8]. A probabilidade de sofrer uma morte prematura por complicações do tabagismo é de aproximadamente 50% [8]. Adicionalmente, o tabagista tem uma chance 15 vezes maior de desenvolver câncer de pulmão, 11 vezes maior de desenvolver doença pulmonar crônica e 2 vezes maior de sofrer infarto agudo do miocárdio quando comparado a um indivíduo que não fuma [8]. O tabagismo reduz, em média, dez anos a expectativa de vida dos homens, como demonstrado pelo Estudo dos médicos ingleses [10] e por JHA P et al avaliando a população norte-americana [11]. Entre as mulheres, a avaliação do CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) EUA, 2002, [12] mostrou que a expectativa de vida das

mulheres fumantes foi reduzida, em 14 anos, em média, em comparação com mulheres não fumantes.

Dados mostram que fumantes possuem risco cardiovascular aumentado em relação aos ex-fumantes, mesmo em comparação com indivíduos que tiveram históricos longos e intensos de uso do tabaco, mas pararam de fumar [13].

A doença cardiovascular é a principal causa de morte entre os fumantes [14]. Os efeitos cardiovasculares do cigarro são intensos e, à medida em que o fumante envelhece perde a capacidade de reagir por meio dos mecanismos fisiológicos de defesa e, em geral após 20 anos de exposição, a curva de risco se comporta de forma exponencialmente crescente [6,10]. A interrupção do tabagismo antes dos 40 anos de idade reduz o risco de morte associado à continuação do fumo em cerca de 90% [11].

Por isto o tratamento do tabagismo é considerado estratégia com nível recomendação grau 1, corpo de evidências A em prevenção primária cardiovascular [15]. No entanto, a cessação espontânea esbarra numa dificuldade fundamental, relacionada ao mecanismo de dependência que ativa o sistema de recompensa [16,17], tornando a cessação espontânea pouco eficaz, com perda significativa de anos de prevenção, já que muitas vezes a cessação espontânea, quando conseguida, é tardia, e motivada por uma doença tabaco relacionada já instalada.

## **1.2. Dependência à nicotina**

A nicotina é o principal componente do tabaco relacionado à dependência [18]. Age nos receptores acetilcolínicos-nicotínicos (nAChRs), promovendo a

liberação de diversos neurotransmissores e neuro-reguladores, tais como: dopamina, acetilcolina, epinefrina, norepinefrina, serotonina, beta-endorfina, vasopressina e GABA. A nicotina promove aumento dos níveis de dopamina na região mesocorticolímbica cerebral, principalmente em um circuito conhecido como “sistema de recompensa” (área tegmental ventral, núcleo *accumbens* e córtex pré-frontal), gerando sensações de prazer e bem estar [16,17].

O processo de adição à nicotina é complexo, nem todos os mecanismos estão elucidados, mas sabe-se que, além da ativação do sistema de recompensa, há a formação de memórias associativas do efeito hedônico com os ambientes de disponibilidade e uso do tabaco, resultando em reforço positivo após o fumante visualizar situações relacionadas a seu consumo [19,20]. Este tipo de memória aprendida envolve a amígdala [21], o hipocampo, o córtex pré-frontal e o córtex parietal. Evidências também são consistentes com a hipótese da ativação do estriado dorsal [20], envolvido no processamento de memórias de formação de hábito em processos motores, o que poderia automatizar o ato de fumar [19].

O uso contínuo do tabaco promove a dessensibilização e a *up-regulation* dos receptores de nAChRs, causando tolerância e diminuição dos efeitos de recompensa naturais [18]. Como resultado, o indivíduo experimenta fissura, ansiedade, humor deprimido e irritabilidade na ausência de nicotina. Sintomas que acabam promovendo uma sensação desconfortável no fumante, que é aliviado com o aumento do número de cigarros consumidos [18].

Segundo Martin-Soelch [18] todos os fatores acima contribuem para o mecanismo de dependência à nicotina. Os efeitos hedônicos estão relacionados com o processo de iniciação de tabagismo [19], enquanto os efeitos negativos

da falta da nicotina estão mais associados à manutenção do fumo [18].

### **1.3. Tratamento do Tabagismo**

O uso de medicamentos que aliviam os sintomas de abstinência à nicotina proporciona maior eficácia na cessação do tabagismo quando comparados ao placebo [22].

Os medicamentos disponíveis para tratamento do tabagismo no Brasil são os repositores de nicotina (TRN), adesivos, pastilhas e gomas, bupropiona e vareniclina, de acordo com o Protocolo Clínico de Diretrizes Tabagismo (PCDT), do Ministério da Saúde 2020 [23]. A vareniclina é o medicamento que apresenta maior eficácia [24] entre eles, no entanto, o custo unitário é mais elevado que os demais.

Com relação a dados de segurança dos medicamentos, embora inúmeros estudos de fase 3 e fase 4 tenham atestado segurança dos mesmos [25], o auto uso da medicação e autorrelato de eventos adversos fizeram com que as agências reguladoras de medicamentos dos EUA (FDA) e da Europa (EMA) solicitassem aos fabricantes dos produtos um amplo estudo de segurança, envolvendo medicamentos para tratar o tabagismo. O trabalho em questão foi o EAGLES [24]. Ele envolveu mais de 8000 fumantes, sendo cerca de 4000 sem comorbidades psiquiátricas e 4000 com comorbidades psiquiátricas estáveis, tendo quatro braços randomizados e cegos, adesivo de nicotina, bupropiona, vareniclina e placebo. Os participantes tratados com vareniclina obtiveram taxas de abstinência superiores às do placebo, adesivo de nicotina (TRN) e bupropiona, enquanto bupropiona e adesivo de nicotina foram mais eficazes do que placebo. O estudo não mostrou aumento significativo nos



eventos adversos neuropsiquiátricos atribuíveis à vareniclina ou à bupropiona em relação ao adesivo de nicotina ou placebo.

Com relação à segurança cardiovascular destes medicamentos, uma extensão do Estudo Eagles foi realizada, o chamado Estudo CATS. O CATS [26] não observou evidência de que o uso de farmacoterapias para cessação do tabagismo aumentasse o risco de eventos adversos cardiovasculares maiores durante ou após o tratamento. O desfecho primário foi o tempo para o desenvolvimento de um evento cardiovascular maior (MACE: morte cardiovascular, infarto do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral fatal e não fatal) durante o tratamento; desfechos secundários foram a ocorrência de MACE e outros eventos cardiovasculares relevantes (MACE + ou início ou agravamento da doença vascular periférica que requeram intervenção, revascularização coronariana ou hospitalização por angina instável). Também não foram observadas diferenças significativas de tratamento em relação aos eventos cardiovasculares, pressão arterial ou frequência cardíaca. Os achados do EAGLES e seu estudo de extensão (CATS) reforçam mais o corpo de evidências de que os medicamentos para parar de fumar não aumentam o risco de eventos cardiovasculares na população geral de fumantes, são seguros e superiores ao placebo.

A experiência do Ambulatório do Tratamento de Tabagismo do INCOR com medicamentos é muito grande. Desde 1993 já foram tratados mais de 7000 pacientes. A terapia de reposição de nicotina e a bupropiona são prescritas aos pacientes do SUS. Embora tenhamos padronizado a vareniclina na Farmácia do Hospital das Clínicas (HCFMUSP), em 2015, a quantidade da medicação

disponível é insuficiente para a demanda do SUS local, e ainda não foi inserida no Protocolo Clínico de Diretrizes Tabagismo (PCDT), do Ministério da Saúde 2020 [23] para distribuição gratuita, como ocorre com TRN e bupropiona. Considerando a vasta experiência deste Programa Ambulatorial, o uso da associação de fármacos visando à otimização das taxas de cessação é prática adotada desde 2009. Esta experiência do Programa INCOR em combinar fármacos foi publicada em 2013 [27]. A combinação de fármacos ocorre de maneira progressiva, sempre iniciando em monoterapia e associando o outro fármaco ao longo do tratamento. Esta prática aumenta a taxa de cessação quando comparada às taxas dos estudos publicadas em consensos de tratamento [22].

O Programa do INCOR também realizou estudo de custo-eficácia [28] com estes fármacos, em cenário de vida real, demonstrando que a vareniclina é o fármaco mais custo eficaz em comparação aos demais fármacos, e a combinação mais custo efetiva é com bupropiona naqueles que não cessam tabagismo até a 4ª semana em uso de vareniclina. Desta forma, o protocolo de atendimento do Programa Ambulatorial de Tratamento de Tabagismo do INCOR, no setor convênio e privado, inclui prescrição inicial de vareniclina e, caso não se atinja cessação completa até a 4ª semana, são adicionados 150 mg/dia de bupropiona, em não havendo contraindicação. Esta prática é adotada desde 2009.

#### **1.4. Experiência do INCOR com Medicina de Precisão. Uso de marcadores genéticos na farmacoterapia do tabagismo**

No ano de 2010 crescia a expectativa do uso da genética visando a

entender melhor a dependência à nicotina e buscando aprimorar o tratamento do tabagismo [29]. Vários estudos identificaram *loci*, principalmente nos cromossomos 8 e 15 [30,31] altamente envolvidos na patogênese da dependência de nicotina. Essas regiões do genoma incluem genes que codificam várias subunidades do nAChR. Esses receptores são expressos no cérebro e acredita-se serem responsáveis por mediar os efeitos viciantes de nicotina. Portanto, os estudos tentavam mostrar a associação de polimorfismos em genes que codificam as subunidades de receptores nicotínicos (CHRNA2, CHRNA3, CHRNA5, CHRNB3) com consumo de cigarros por dia e até risco de desenvolver câncer de pulmão com consumo mais elevado [32,33].

Assim, a busca por identificar polimorfismos genéticos determinando maior dependência nicotínica, bem como por avanços da genética em identificar variações na resposta individual a medicamentos, tanto na eficácia, quanto na taxa de efeitos adversos surgia como desafio estratégico. Ainda o termo Medicina de Precisão não era utilizado; até então, chamávamos de estudo de fármaco-genética, que propunha o estudo das bases genéticas na resposta farmacológica [34].

Assim, polimorfismos em genes envolvidos na codificação de enzimas metabolizadoras de drogas, na variabilidade das proteínas transportadoras ou de receptores faziam parte do cerne destas investigações [33]. A expectativa era aumentar a capacidade de caracterizar os fumantes e prever suas respostas às farmacoterapias de cessação [35,36]. Isso permitiria diagnósticos mais precisos, e estratégias mais racionais de prevenção e melhor seleção de tratamento. Desta forma, nasceu a parceria entre o Programa Ambulatorial de Tratamento do Tabagismo do INCOR, liderado pela Prof<sup>a</sup>. Dra. Jaqueline Scholz e o Laboratório

de Genética e Cardiologia Molecular do INCOR, no ano de 2010, na pessoa do Dr. Alexandre Costa Pereira.

A expectativa era que análises genômicas tivessem o potencial de melhorar a eficácia dos medicamentos para parar de fumar e “personalizar” o tratamento [33]. O estudo inicial (SDC 3579/10/168), foi realizado convocando pacientes submetidos a tratamento de tabagismo no INCOR, no período de janeiro de 2007 a setembro de 2013. Tinha como objetivo coletar amostra de sangue, visando pesquisar polimorfismos relacionados aos medicamentos vareniclina e bupropiona e correlacioná-los as informações do Banco de Dados do Programa de Tratamento do PAF (Programa de Assistência ao Fumante – *software*) dos tratamentos realizados e com o desfecho do tratamento na época, intensidade de dependência, medicação utilizada, etc. De um total de 900 pacientes do banco de dados, 483 pacientes compareceram e coletaram amostras de sangue para investigação dos polimorfismos.

A pesquisa Genética foi liderada pelo Dr. Alexandre Pereira, que designou o Prof. Paulo Caleb para continuidade dos estudos. Ambos trabalhavam no Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do INCOR, na época. Posteriormente mudaram de Instituição, mas todos os projetos de pesquisa que envolviam tabagismo e genética foram continuados. As pesquisas de genética e tabagismo contaram com apoio financeiro FAPESP (Proc. 2013-09295-3 e Proc. 2013-20614-3) e CNPq (Proc. 470410/2013-2). O DNA genômico de indivíduos foi extraído do sangue periférico seguindo um procedimento padrão.

Foram avaliados 4 SNPs (*single nucleotide polymorphisms*) para vareniclina [36,37,38,39] e 5 SNIPS para bupropiona [40], ligados respectivamente aos genes *CHRNA4*, *CHRNA2* para vareniclina e *CYP2B6* e

*ANKK1Taq1A* para bupropiona [40]. Esses genes são importantes para estudos fármaco-genéticos de tratamento do tabagismo, pois o *CHRNA4* [34] codifica as subunidades  $\alpha 4$  dos receptores acetilcolínicos-nicotínicos (os quais são importantes alvos de ação da vareniclina) [35,36] e a *CYP2B6* é a principal isoenzima que metaboliza a bupropiona [41]. Cerca de 6% das amostras foram selecionadas aleatoriamente e reanalisadas como controle de qualidade e deram resultados idênticos.

Esta grande busca por polimorfismo relacionados a desfecho ou dependência à nicotina permitiu que Rocha-Santos *et al* [42] e Tomaz *et al* [43], pesquisadores do Laboratório de Genética do INCOR, encontrassem associação dos polimorfismos *CHRNA4* rs1044396 e *CYP2B6* rs2279343 com o sucesso na cessação do tabagismo em pacientes tratados com vareniclina e bupropiona, respectivamente. Estes achados sugeriram que estes polimorfismos influenciaram a resposta farmacológica e seriam importantes para o desenho de uma farmacoterapia individualizada.

De acordo com Rocha-Santos *et al* [42], em seu estudo que incluiu a participação de 483 fumantes que haviam se submetidos a tratamento do tabagismo com medicamentos (vareniclina, bupropiona e, ou terapia de reposição de nicotina), o sucesso na cessação do tabagismo foi considerado para pacientes que completaram 6 meses de abstinência contínua. O teste de Fagerström para dependência de nicotina (FTND) e os escores de consumo situacional de cigarro (Escore Issa) foram usados para quantificar a dependência de nicotina. Os polimorfismos *CHRNA4* (rs1044396 e rs2236196) e *CHRNA2* (rs2072660 e rs2072661) foram genótipos por análise de fusão de alta resolução. Os indivíduos com o genótipo CC, para o polimorfismo *CHRNA4* rs1044396,

obtiveram menor taxa de sucesso no tratamento com vareniclina (29,5%), em comparação com os portadores dos genótipos CT ou TT (50,9%) ( $P=0,007$ ;  $n=167$ ). Os genótipos CT ou TT foram associados com maior chance de sucesso (*Odds Ratio*  $OR=1,67$ ;  $IC\ 95\%=1,10-2,53$ ;  $P=0,02$ ), em um modelo multivariado. Não foram observadas diferenças significativas nos Escores Fagerström e Issa, de acordo com o estudo dos polimorfismos.

De acordo com Tomaz et al [43], os indivíduos com genótipo AA de tipo selvagem CYP2B6 rs2279343 tiveram maior taxa de sucesso (48,0%) em comparação com pacientes portadores de genótipos AG ou GG (variante CYP2B6\*4) (35,5%) ( $p=0.05$ ) em tratamento com bupropiona. O genótipo AA foi associado a maior OR para sucesso durante a terapia com bupropiona ( $OR = 1,92$ ,  $95\% CI = 1,08-3,42$ ,  $p = 0,03$ ) em modelo de análise multivariada. Não foram observadas diferenças significativas nos Escores Fagerström e Issa em relação aos polimorfismos.

Encontrar dois polimorfismos relacionados a melhor eficácia dos dois únicos medicamentos via oral disponíveis para tratamento do tabagismo (bupropiona e vareniclina) foi motivo de muita satisfação e, adicionalmente, tendo como base populacional fumantes brasileiros que buscaram pelo Programa de Tratamento do Tabagismo do INCOR, ou seja, amostra de população local. A próxima etapa seria testar a real eficácia desses marcadores por meio da realização de estudo prospectivo e randomizado para testar a hipótese de que o uso desses marcadores pudesse melhorar a eficácia do tratamento. Desta forma foi concebido este novo projeto de pesquisa em parceria com o Laboratório de Genética do INCOR para testar os marcadores genéticos encontrados. O Laboratório de Genética patrocinou toda análise genética com

recursos advindos da FAPESP e do CNPQ.

Este estudo pode ser considerado uma prova de conceito na era da ‘Medicina de Precisão’ [44,45], que se caracteriza por customização de tratamento médico com base na capacidade de classificar indivíduos em subpopulações que diferem na susceptibilidade a uma determinada doença ou na resposta a um tratamento específico [45].

### **1.5. Vareniclina**

A vareniclina foi desenvolvida em laboratório de pesquisa após observação do efeito do alcaloide citisina [46], produto encontrado em plantas, que é usado há décadas na Bulgária e Leste Europeu para tratamento do tabagismo. A citisina, bem como a vareniclina, atuam como agonistas dos receptores colinérgicos nicotínicos, mas, pelo fato de a molécula de vareniclina ter sido desenvolvida em laboratório, possui mais alta especificidade pelos receptores nicotínicos de acetilcolina [38], especialmente o subtipo  $\alpha 4\beta 2$ , ao qual liga-se com alta afinidade e seletividade para produzir efeito suficiente para aliviar sintomas de “fissura” e abstinência (atividade agonista), enquanto bloqueia o efeito de recompensa e reforço do tabagismo, impedindo a ligação da nicotina aos receptores  $\alpha 4\beta 2$  [47] (atividade antagonista), impedindo a liberação adicional de dopamina.

Estudos de eletrofisiologia *in vitro* e estudos neuroquímicos *in vivo* mostraram que a vareniclina liga-se aos receptores nicotínicos de acetilcolina neuronal  $\alpha 4\beta 2$  e estimula a atividade mediada pelo receptor [47]. A atividade máxima da vareniclina foi de aproximadamente 30%-50% da nicotina *in vitro* e variou de 30 a 60% da nicotina *in vivo*. A vareniclina bloqueia a capacidade de a

nicotina ativar o receptor  $\alpha 4\beta 2$  e, com isso, impede o mecanismo neuronal subjacente ao reforço e recompensa experimentados após fumar [48]. A vareniclina é altamente seletiva e se liga com maior afinidade ao receptor  $\alpha 4\beta 2$  do que a outros receptores nicotínicos (500 vezes menos com  $\alpha 3\beta 4$ , 3.500 menos com  $\alpha 7$ , e 20.000 vezes menos com  $\alpha 1\beta\gamma\delta$ ) [47].

As concentrações plasmáticas máximas da vareniclina ocorrem tipicamente no período de 3 horas a 4 horas após a administração oral [48]. A meia-vida de eliminação do tartarato de vareniclina é de aproximadamente 24 horas (intervalo 10 horas a 58 horas). A eliminação renal é principalmente por meio da filtração glomerular.

Efeitos adversos mais comuns: são náuseas em cerca de 30% dos usuários, e secundariamente distúrbios do sono e flatulência [49].

Contraindicação: alergia ao produto, doenças psiquiátricas instáveis [24], insuficiência renal grave.

## **1.6. Bupropiona**

A bupropiona é originalmente um antidepressivo. No entanto, observou-se, secundariamente, o efeito de diminuir o desejo de fumar em ensaios clínicos para tratamento da depressão [50]. A bupropiona atua como inibidor da recaptação de norepinefrina e dopamina, com pequeno efeito na recaptação de serotonina [51], além de atuar como antagonista não competitivo de diversos receptores nicotínicos de acetilcolina [50]. Ainda não está totalmente esclarecido o mecanismo pelo qual a bupropiona aumenta a capacidade de os pacientes absterem-se do ato de fumar. De acordo com diversas revisões e ensaios clínicos específicos para cessação do tabagismo [52], sugere-se que o



mecanismo seja mediado por vias noradrenérgicas e, ou dopaminérgicas, minimizando os sintomas da abstinência nicotínica [50].

Absorção [51]: os picos máximos de concentração plasmática de bupropiona são alcançados em cerca de três horas após sua administração oral, conforme ensaios em voluntários sadios. A ligação com proteínas plasmáticas é de 84% para bupropiona e de 77% para hidroxibupropiona (seu principal metabólito ativo).

Metabolização: a bupropiona é metabolizada primariamente no fígado [52] em uma série de metabólitos ativos, como a hidroxibupropiona, a threo-hidrobupropiona e a eritro-hidrobupropiona. A CYP2B6 é a principal enzima que converte a bupropiona em hidroxibupropiona em humanos. A bupropiona e seus metabólitos assumem cinética linear após a administração crônica de doses de 150 mg a 300 mg/ dia.

Excreção: A eliminação da bupropiona [51] ocorre principalmente pela urina (87%) e nas fezes (10%), de acordo com um estudo realizados em humanos na administração de bupropiona marcada com carbono radioativo(C14). A fração da dose oral de bupropiona excretada em sua forma inalterada é cerca de 0,5%, o que condiz com o extenso metabolismo do fármaco, sendo que quantidades menores que 10% desta dose foram encontradas na forma de metabólito ativo.

A meia vida de eliminação da bupropiona é de cerca de 20 horas.

Os eventos adversos [53]: os mais comuns são insônia (30-40% dos pacientes), boca seca, constipação intestinal. Menos frequentes: tremor, tontura, taquicardia. Contraindicação [53]: epilepsia, convulsão febril na infância, tumor do SNC, anormalidades no EEG, traumatismo craniano, uso de inibidor da MAO nos 15 dias anteriores, alcoolismo.

### 1.7. Combinação de vareniclina e bupropiona

A eficácia e a tolerabilidade da combinação de drogas com diferentes mecanismos de ação é menos estudada, embora algumas evidências sugiram que aumentem as taxas de sucesso em comparação à monoterapia [54].

O estudo randomizado de Ebbert et al [55] demonstrou que a vareniclina combinada com 300 mg de bupropiona aumentou as taxas de cessação do tabagismo em 26 semanas (36,6% vs 27,6 %), mas beneficiou um subgrupo de fumantes com maior dependência à nicotina. Evidenciou, também, mais efeitos colaterais. Esses dados também foram observados por Rose et al [56] , em estudo randomizado, duplo cego, que constatou que uma subpopulação específica de fumantes se beneficiou substancialmente de receber um tratamento combinado de vareniclina e bupropiona, em relação à vareniclina mais placebo.

Considerando a evidência limitada da eficácia do uso da combinação de fármacos para iniciar tratamento para todos fumantes, custo aumentado e potencial para mais reações adversas, tudo promove instintivamente o desejo de iniciar o tratamento em monoterapia e adicionar uma segunda classe de medicamentos somente quando a droga inicial não produzir a abstinência completa. De fato, esta sugestão é apoiada pela Diretriz *do American College of Cardiology* 2018 [54] (ACC) e pela *American Thoracic Society* [57] (ATS), 2020, adotada pelo Programa de Tratamento do Tabagismo do INCOR, desde 2009. O programa passou a orientar os fumantes, que estavam em uso da vareniclina, mas não tinham parado de fumar após quatro semanas de tratamento, a associar 150mg de bupropiona. Esta estratégia otimizou as taxas de sucesso conforme artigo publicado em 2013 [27], mostrando efetividade da combinação

e boa tolerabilidade.

Portanto, esta experiência positiva de associar medicação após quatro semanas de tratamento, com o intuito de elevar a taxa de sucesso quando um único medicamento falha, também deveria ser avaliada, considerando o possível impacto positivo do uso de marcadores genéticos nesta condição e expectativa de redução na necessidade da combinação.

## **2. Justificativa**

---

Fumar é o maior fator de risco de morte e incapacidade que podem ser evitáveis [8,58]. Parar de fumar reduz o risco de mortalidade e morbidade [2]. No entanto, a falha na cessação é comum, apesar de termos diretrizes de orientação para tratamento tabagismo [22,54,57] e medicamentos para cessação disponíveis [22,54,57], mas que estão associados a diferentes eficácias, efeitos colaterais, adesão, restrições de uso e custos. O tratamento de cessação, farmacológico ou comportamental, pode ser melhorado por meio da medicina de precisão [59]. A identificação de biomarcadores genômicos que afetam a resposta ao tratamento para parar de fumar, tanto farmacológico, quanto comportamental, ou a suscetibilidade a reações adversas relacionadas a medicamentos, é uma promessa para melhorar a eficácia do tratamento e adequar a abordagem de tratamento ao indivíduo.

Considerando que o grupo INCOR encontrou marcadores fármaco-genéticos relacionados a maior taxa de cessação com bupropiona, e outro, relacionado a melhor eficácia com vareniclina, a execução deste protocolo propôs testar a hipótese de que o uso dos marcadores favoráveis a estes fármacos possibilitassem melhores taxas de cessação em monoterapia e, conseqüentemente, reduzissem a necessidade de combinação de fármacos.

### **3. Objetivos**

---

### **3.1. Objetivo primário**

Avaliar a eficácia do tratamento quando a escolha dos medicamentos é realizada considerando marcadores genéticos favoráveis (Grupo genética) comparada à melhor droga disponível para cessação do tabagismo (Grupo controle).

1. H0: Grupo genética < Grupo controle
2. H1: Grupo genética >=Grupo controle

### **3.2. Objetivos secundários**

1. Analisar a eficácia do polimorfismo favorável à bupropiona, genótipo AA, para CYP2B6 em comparação com o grupo controle.
2. Analisar a eficácia do polimorfismo favorável à vareniclina, genótipo CT e TT, CHRNA4(rs1044396) em comparação com o grupo controle e nos fumantes que usaram vareniclina e não tinham polimorfismo favorável
3. Considerando a perspectiva da necessidade de combinação de drogas para os que não cessaram o tabagismo até a quarta semana de tratamento, avaliar a melhor estratégia de combinação de fármacos.
4. Pesquisar variáveis preditoras de sucesso.

### **3.3. Objetivo de segurança**

1. Avaliar a incidência, severidade e frequência de efeitos adversos.

## **4. Materiais e Métodos**

---



#### **4.1. Delineamento do Estudo**

Trata-se de um ensaio clínico randomizado, prospectivo, parcialmente cego para o examinador e participante, com dois braços, 1:1, sendo um braço genético e um braço controle. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional SDC: 4341/16/007, CAAE: 60133816.0.0000.0068. O protocolo foi registrado no *Clinical Trials Protocol ID* NCT03362099. Todos os pacientes foram informados do estudo e incluídos após anuírem e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

#### **4.2. População**

Composta por homens e mulheres fumantes que procuraram o Programa Ambulatorial Especializado de Tratamento do Tabagismo (Equipe Programa de Assistência ao Fumante - PAF), do Ambulatório de Tratamento do Tabagismo no setor de Convênio e Particulares do INCOR, do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP). Todos estavam cientes de que teriam que comprar os medicamentos do tratamento de tabagismo, visto que não existe disponibilidade de medicação gratuita para pacientes de planos de saúde e privados. Os fumantes eram convidados a participar do estudo, destacando que, caso consentissem em participar, fariam teste genético de forma gratuita e a prescrição da medicação de tabagismo iria respeitar a randomização. A não cessação em quatro semanas indicaria a necessidade de adição de outro medicamento. Somente os participantes que concordavam com estes termos do estudo e não tinham contraindicação para participar do protocolo foram randomizados.

### **4.3. Critérios de elegibilidade**

#### *4.3.1. Critérios de inclusão*

Fumantes homens e mulheres que procuraram tratamento para cessação do tabagismo em centro ambulatorial especializado, consumindo no mínimo cinco cigarros/dia, com idade entre 18 anos e 79 anos, por no mínimo um ano.

#### *4.3.2. Critérios de exclusão*

Contraindicação ao uso da bupropiona e, ou vareniclina, convulsão, trauma cranioencefálico ou tumor cerebral, desordens hepática, renal e gastrointestinal que comprometessem o metabolismo e eliminação dos fármacos; etilistas e usuários de drogas; doenças psiquiátricas instáveis; mulheres com risco de gravidez.

### **4.4. Cálculo amostral**

O cálculo amostral indicou a necessidade de 350 participantes, sendo 175 em cada grupo, considerando 80% de poder, com erro alfa 5%, para detectar diferença entre grupo genético e grupo controle, considerando 24% taxa de cessação do tabagismo em usuários de bupropiona e 38% em usuários de vareniclina, usando como referência o estudo Eagles [24].

O estudo contou com a randomização de 361 fumantes, sendo 184 no grupo genética e 177 no grupo controle.

### **4.5. Randomização e cegamento**

A randomização foi em bloco de 20, com lista gerada automática e realizada pela equipe genética do estudo. Os fumantes que aceitaram e assinaram o termo de consentimento foram randomizados para um dos dois

braços: o grupo genético e o grupo controle. A abordagem genética consistiu na escolha do tratamento farmacológico conforme os genótipos apresentados para os polimorfismos *CYP2B6* (rs2279343) e *CHRNA4* (rs1044396). A equipe genética informava à equipe médica qual medicação deveria ser prescrita em função do grupo e do polimorfismo encontrado; favorável à bupropiona, prescrito bupropiona; favorável à vareniclina, prescrito vareniclina; na ausência dos polimorfismos favoráveis, prescrito vareniclina + bupropiona. O grupo controle recebeu a prescrição de vareniclina, independentemente dos polimorfismos.

A lista de randomização era desconhecida pela equipe médica que atendia os fumantes. Desta forma, o fumante que tomava vareniclina não sabia se era controle ou genética, bem como a equipe médica desconhecia, somente os fumantes em uso de bupropiona, e que estavam em uso de dois fármacos desde o início do tratamento, sabiam que eram do grupo genética e a equipe médica também.

#### **4.6. Procedimentos do protocolo**

##### *4.6.1. Anamnese*

Na visita de seleção (T-1) os fumantes eram avaliados quanto aos dados demográficos, história clínica, presença de comorbidades clínicas e psiquiátricas. Uso de medicamentos de uso contínuo.

Foi avaliado o histórico de tabagismo, como tempo de uso, consumo, tentativas pregressas de cessação.

##### *4.6.2. Avaliação da dependência à nicotina*

Todos os fumantes foram avaliados na visita de seleção quanto à dependência à nicotina, usando dois instrumentos: o universalmente usado

como referência, versão revisada do questionário de tolerância de Fagerström (FTDN) [60] (Anexo1), e um escore desenvolvido pelo Programa de Tratamento de Tabagismo do INCOR (Escore Issa) [61] (Anexo2) para avaliar a dependência de nicotina em fumantes com baixo consumo de cigarros, que podem ser identificados no Fagerström como baixa dependência, e não necessariamente seja isto. O teste de Fagerström [60] compreende seis itens, com diferentes pesos para cada um, gerando um resultado que varia de 0 a 10 pontos. O agrupamento dos indivíduos é realizado em cinco categorias 0-2 pontos= muito baixa dependência; 3-4 pontos= baixa dependência; 5 pontos= dependência moderada; 6-7 pontos= alta dependência; e 8-10 pontos= muito alta dependência (Anexo 1). O escore Issa [61] de consumo situacional é composto por quatro questões, com respostas sim ou não, com peso de um ponto para cada resposta afirmativa, gerando pontuação final que varia de 0 a 4 pontos. É baseado nos efeitos psicoativos da nicotina nos processos de cognição, atenção, concentração, humor, bem-estar e prazer. Interpretação: 1- Baixa dependência 2 - Moderada dependência 3 - Elevada dependência 4 - Muito elevada dependência.

#### *4.6.3. Coleta de amostra de material genético e processamento*

Foram coletadas 8 mL de sangue total periférico de todos os participantes utilizando tubos com anticoagulante K<sub>3</sub>EDTA *Vacutainer System*<sup>®</sup> (0,15 mg/mL, *Becton Dickinson, USA*). O DNA genômico foi extraído a partir dos leucócitos por meio do *QIAamp*<sup>®</sup> *DNA Blood Mini Kit* (*QIAGEN group*).

O polimorfismo *CHRNA4* (rs10443196) foi genotipado por PCR em tempo real, utilizando a plataforma TaqMan® (C\_\_25765540\_10) (Applied Biosystems, CA, USA), para isso, foi utilizado o equipamento Rotor-Gene®Q (*QIAGEN group*).

O polimorfismo *CYP2B6* (rs2279343) foi genotipado conforme método de Lang *et al* [62]: PCR (reação em cadeia da polimerase) tradicional, seguido por restrição enzimática, utilizando a enzima Styl-HF (*New England BioLabs*). O resultado da genotipagem foi revelado por eletroforese em gel de agarose.

#### 4.6.4. Prescrição de fármacos tabagismo

O protocolo de tratamento farmacológico foi conduzido da seguinte forma: Na primeira visita (T-1), o material genético foi coletado. Os participantes retornaram para a T0, num intervalo de 2 semanas a 4 semanas após a T-1, para iniciarem o tratamento medicamentoso. No dia da consulta de T0, o médico da equipe recebia a informação da equipe de genética sobre qual medicamento deveria prescrever.

No grupo genética a prescrição foi:

- Bupropiona: pacientes que apresentaram o genótipo AA para o polimorfismo *CYP2B6* (rs2279343) receberam bupropiona 150 mg, uma vez ao dia por sete dias e depois duas vezes ao dia até completarem 12 semanas (300 mg). Caso também tivessem polimorfismo favorável à vareniclina, a equipe genética orientava prescrição de bupropiona, por ser o fármaco mais barato. Eram orientados a parar de fumar até o final da segunda semana após o início da medicação.
- Vareniclina: pacientes que apresentaram os genótipos CT ou TT para o polimorfismo *CHRNA4* (rs1044396) – 0,5 mg, uma vez ao dia, por três

dias; no quarto dia, 0,5 mg, duas vezes ao dia e; a partir do oitavo dia, 1 mg, duas vezes ao dia até a 12<sup>a</sup> semana. Eram orientados a parar de fumar até o final da segunda semana após o início da medicação.

- Vareniclina + bupropiona: fumantes que apresentaram os genótipos AG ou GG para o polimorfismo *CYP2B6* (rs2279343) e o genótipo CC para o polimorfismo *CHRNA4* (rs1044396) receberam bupropiona 150 mg e vareniclina – 0,5 mg uma vez ao dia, por três dias; no quarto dia, 0,5 mg duas vezes ao dia e; a partir do oitavo dia, 1 mg, duas vezes ao dia até a 12<sup>a</sup> semana. Eram orientados a parar de fumar até o final da segunda semana após início da medicação.

No grupo controle os fumantes receberam vareniclina – 0,5 mg, uma vez ao dia, por três dias; no quarto dia, 0,5 mg, duas vezes ao dia e; a partir do oitavo dia, 1 mg, duas vezes ao dia até a 12<sup>a</sup> semana. Eram orientados a parar de fumar até o final da segunda semana após início da medicação.

Ressaltamos que não havendo cessação na T4, quem estava recebendo bupropiona associou vareniclina e reduziu bupropiona para 150 mg, uma vez ao dia, e vareniclina, primeiro dia, 0,5 mg, uma vez ao dia; no quarto dia, 0,5 mg, duas vezes ao dia e; a partir do oitavo dia, 1 mg, duas vezes ao dia até a 12<sup>a</sup> semana. Quem estava em uso de vareniclina e não cessou na T4 recebeu associação de 150 mg de bupropiona.

#### *4.6.5. Técnica comportamental*

Os fumantes em ambos os grupos (genética e controle) foram incentivados a parar de fumar até o final da segunda semana do início do tratamento farmacológico. Caso não conseguissem ficar sem fumar, que o

fizessem somente usando a técnica de Fumar de Castigo (Cue restricted smoking) criada por Scholz et al [63], que consiste em orientar o fumante a só fumar em local isolado, em pé, de frente para uma parede, sem nenhum outro estímulo que não seja o próprio cigarro (sem beber, sem comer, sem telefone, não dirigindo, e sempre sozinho).

#### *4.6.6. Rotina de procedimentos em cada visita*

O protocolo consistiu de 7 visitas: visita (T-1), visita (T0), visita após 2 semanas (T2), visita após 4 semanas (T4), visita após 6 semanas (T6), visita após 8 semanas (T8) e visita após 12 semanas (T12).

Na visita T-1 foi realizada a aplicação do TCLE (Anexo 2), anamnese clínica e histórico do consumo de tabaco, uso de medicamentos concomitantes, teste de Fagerström [60] (Anexo 3) e de Issa [61] (Escore Issa) (Anexo 4), concentração de monóxido de carbono no ar exalado (monoximetria - CO), inventário do uso de nicotina (NUI) (Anexo 5). Exame físico com determinação de peso corporal, frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA). Coleta de eventos adversos. Nesta visita foi realizada a coleta de uma amostra de sangue para posterior extração de DNA e genotipagem dos polimorfismos.

Em todas as visitas foram realizados exame clínico, coleta de dados de pressão arterial e frequência cardíaca em aparelho semiautomático oscilométrico, sempre com paciente em repouso de, no mínimo, dez minutos antes da coleta. Também foi determinado o peso corpóreo em balança digital e realizada a monoximetria no ar exalado com equipamento Smokerlyzer Bedfont.

Aplicou-se em todas as consultas o inventário de uso de nicotina (NUI) para verificar algum desvio de protocolo com terapia de nicotina (adesivos,

pastilhas ou goma), ou uso de outros produtos com nicotina (cigarros eletrônicos, cachimbo, charuto, narguilé). Relato de eventos adversos foram coletados em todas as visitas, relacionados ou não aos medicamentos.

Entre os que paravam de fumar foi aplicado a escala de conforto PAF (Programa de Assistência ao Fumante) [61], desenvolvida pelo Programa de Tratamento de Tabagismo do INCOR para avaliar conforto com tratamento (Anexo 6).

Na semana T4 poderia ser adicionado outro fármaco em caso de insucesso com a monoterapia. O tratamento foi finalizado em 12 semanas. A seguir temos a linha do tempo do protocolo com todos os procedimentos realizados ao longo do estudo, de acordo com a visita realizada. (Quadro 1).

**Quadro 1.** Linha do tempo do Protocolo

	T -1	T 0	T2	T4	T6	T8	T12
Aplicação de termo consentimento	X						
Coleta de material genético	X						
História clínica e psiquiátrica	X						
Histórico de tabagismo	X						
Medicamentos concomitantes	X	X	X	X	X	X	X
Avaliação dependência à nicotina	X						
Inventário uso de nicotina	X	X	X	X	X	X	X
Eventos adversos	X	X	X	X	X	X	X
Determinação monóxido carbono	X	X	X	X	X	X	X
Pressão arterial, FC e peso	X	X	X	X	X	X	X
Escala de conforto tratamento *			X	X	X	X	X
Prescrição medicação tabagismo		X		X			

\* aplicada entre os que participantes que comprovadamente cessaram o tabagismo



#### 4.7. Desfechos de eficácia

Desfecho primário - Eficácia do tratamento na semana 4 (abstinência ao tabaco comprovada com determinação da concentração de monóxido de carbono (CO) no ar exalado (monoximetria – menor ou igual a 3 ppm) [64].

Desfecho secundário – Eficácia do tratamento na 12<sup>a</sup> semana (abstinência contínua entre a semana T8 e T12) confirmada por determinação da concentração de monóxido de carbono (CO) no ar exalado (monoximetria – menor ou igual a 3 ppm [64]. Os fumantes de ambos os grupos que não pararam de fumar na T4 foram orientados a receber o outro medicamento, como “terapia de adição” para potencializar a eficácia do tratamento.

#### 4.8. Análise estatística

Análises de eficácia e segurança foram conduzidas para todos os participantes randomizados que tomaram, pelo menos, uma dose do tratamento medicamentoso. Foram analisados 361 participantes pela intenção de tratar (ITT). Os dados foram analisados descritivamente. Para as variáveis categóricas, foram apresentadas frequências absolutas e relativas e, para as variáveis numéricas, foram calculadas medidas sumárias (média e desvio padrão).

Foram conduzidas análises de equilíbrio de *Hardy-Weinberg* através da calculadora *Court Lab – HW Calculator* (Michael H. Court, 2005 - 2008) [65], para avaliar a distribuição genotípica de cada polimorfismo. Os valores de p maior que 0,05 ( $p > 0,05$ ) são considerados consistentes com o equilíbrio de *Hardy-Weinberg*.

A presença de associações entre duas variáveis categóricas foi testada por meio do teste Qui-Quadrado ou, alternativamente, em casos de amostras pequenas, teste Exato de *Fisher*. As comparações de médias entre os dois grupos foram realizadas por meio do teste t de *Student*. A normalidade na distribuição dos dados foi verificada por meio do teste de *Kolmogorov-Smirnov*. Em caso de violação desse pressuposto, foi utilizado o teste não paramétrico de *Mann-Whitney*.

Modelos de regressão logística univariada e multivariada foram utilizados para avaliar os efeitos do polimorfismo medicamentoso favorável e tratamento medicamentoso, além de outras variáveis que poderiam influenciar as taxas de cessação do tabagismo. O efeito da medicação sobre o sucesso global foi avaliado via modelo de regressão logística, ajustada por polimorfismo favorável a BUP, polimorfismo favorável a VAR, gênero, idade, monóxido inicial, frequência cardíaca inicial, depressão, ansiedade, uso de antidepressivo/ansiolítico, teste de Fagertröm, escore Issa, quantidade de medicamentos, DPOC, DM, HAS e outras doenças, eventos adversos, usando como referência quem utilizou bupropiona em monoterapia. A variável delta consumo na quarta semana do tratamento, que foi calculada considerando o  $(\text{número de cigarros inicial} - \text{número de cigarros na semana 4}) / \text{número de cigarros inicial} \times 100\%$  foi incluída no modelo como variável mediadora, visto que sofria influência da medicação usada. Para tanto, assumiu-se a distribuição normal para essa variável. O modelo foi estimado via sistema de equações estruturais generalizadas (*Generalized Structural Equation Modeling*). Para identificar os pontos de corte na redução relativa de consumo de cigarros, foram avaliadas a sensibilidade e especificidade para o sucesso global via curva ROC.

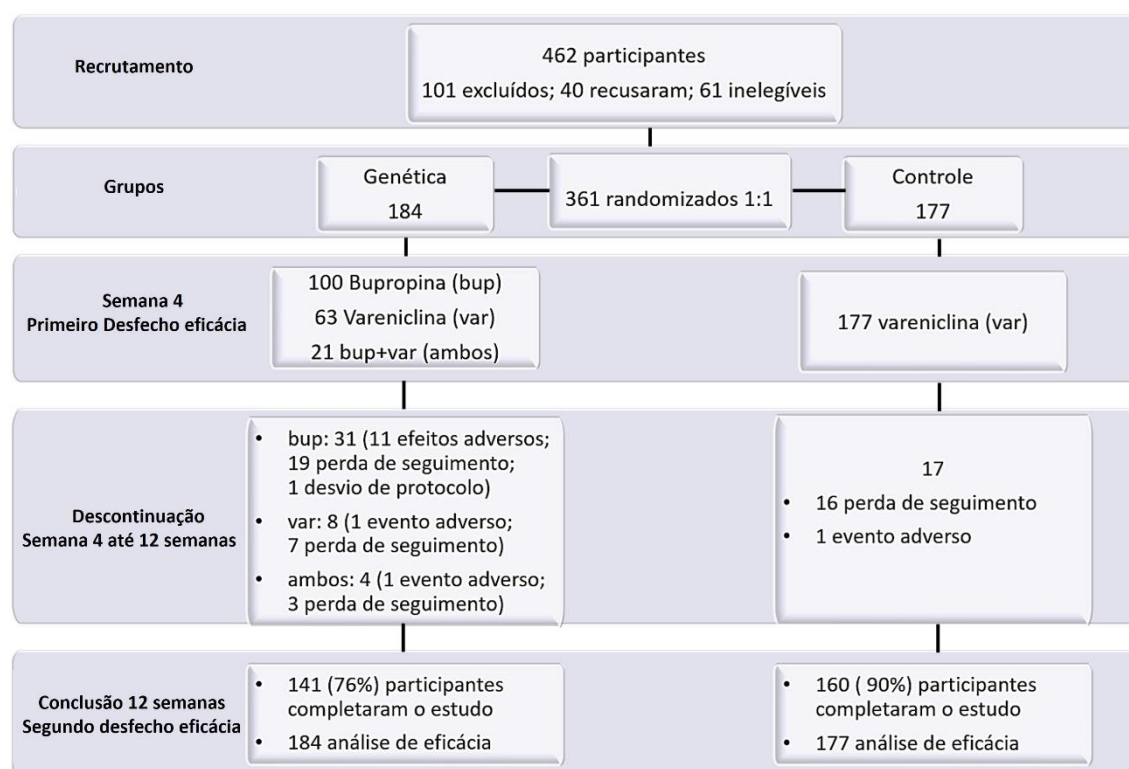
As análises foram realizadas utilizando os pacotes estatísticos SPSS 20.0 e STATA 17. Para todos os testes estatísticos foram utilizados o nível de significância de 5%.

## **5. Resultados**

---

## 5.1. Recrutamento

Um total de 462 participantes foi selecionado para o estudo e 361 foram randomizados (184 grupo genético e 177 grupo controle). A progressão dos participantes ao longo do estudo é mostrada na Figura 1.



**Figura 1.** Diagrama de fluxo da distribuição dos participantes nos grupos genética e controle. Informações detalhadas sobre a descontinuidade do tratamento

## 5.2. Comparação das características entre grupos

### 5.2.1. Variáveis demográficas, clínicas e psiquiátricas

Neste estudo foram consideradas as informações de 361 pacientes cuja média das idades foi de 51,5 anos (DP=11,7 anos), sendo observada uma idade mínima de 19 anos e máxima de 79 anos. Conforme a Tabela 1, não se verificaram diferenças de médias ou porcentagem entre grupos de intervenção em todas as características consideradas. Assim, de forma geral, verificou-se

que 60,9% dos pacientes eram do sexo feminino e 86,4% eram de cor branca. Com relação às comorbidades, 10,0% e 29,1% tinham DM e HAS, respectivamente. Nota-se ainda que 28,8%, 13,0% e 42,9% tinham ansiedade, depressão e faziam uso de antidepressivo ou ansiolítico, respectivamente.

**Tabela 1.** Características demográficas, clínicas e psiquiátricas por grupo de intervenção

	Grupo		Total	p
	controle (N=177)	genética (N=184)		
<b>Gênero, N (%)</b>				
Masculino	66 (37,3)	75 (40,8)	141 (39,1)	0,499
Feminino	111 (62,7)	109 (59,2)	220 (60,9)	
<b>Idade (anos)</b>				
Média ± DP	51,9 ± 12,0	51,1 ± 11,4	51,5 ± 11,7	0,342 <sup>c</sup>
Mediana (Min e Max)	54,0 (19,0 - 73,0)	52,5 (25,0 - 79,0)	53,0 (19,0 - 79,0)	
<b>Cor, N (%)</b>				
Branca	151 (85,3)	161 (87,5)	312 (86,4)	0,784 <sup>a</sup>
Parda	14 (7,9)	15 (8,2)	29 (8,0)	
Amarela	7 (4,0)	4 (2,2)	11 (3,0)	
Negra	5 (2,8)	4 (2,2)	9 (2,5)	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>				
Média ± DP	26,95 ± 4,73	26,59 ± 4,31	26,77 ± 4,52	0,444 <sup>c</sup>
Mediana (Min e Max)	26,70 (17,73 - 43,40)	26,27 (17,50 - 47,11)	26,37 (17,50 - 47,11)	
<b>DM, N (%)</b>				
Não	154 (87,0)	171 (92,9)	325 (90,0)	0,060
Sim	23 (13,0)	13 (7,1)	36 (10,0)	
<b>HAS, N (%)</b>				
Não	120 (67,8)	136 (73,9)	256 (70,9)	0,201
Sim	57 (32,2)	48 (26,1)	105 (29,1)	
<b>DAC, N (%)</b>				
Não	168 (94,9)	169 (91,8)	337 (93,4)	0,242
Sim	9 (5,1)	15 (8,2)	24 (6,6)	
<b>Depressão, N (%)</b>				
Não	153 (86,4)	161 (87,5)	314 (87,0)	0,765
Sim	24 (13,6)	23 (12,5)	47 (13,0)	
<b>Ansiedade, N (%)</b>				
Não	122 (68,9)	135 (73,4)	257 (71,2)	0,351
Sim	55 (31,1)	49 (26,6)	104 (28,8)	
<b>Dislipidemia, N (%)</b>				
Não	123 (69,5)	137 (74,5)	260 (72,0)	0,293
Sim	54 (30,5)	47 (25,5)	101 (28,0)	

<b>DPOC, N (%)</b>				
Não	160 (90,4)	163 (88,6)	323 (89,5)	0,576
Sim	17 (9,6)	21 (11,4)	38 (10,5)	
<b>Outras doenças, N (%)</b>				
Não	121 (68,4)	130 (70,7)	251 (69,5)	0,636
Sim	56 (31,6)	54 (29,3)	110 (30,5)	
<b>Quantidade de Medicamentos</b>				
Média ± DP	2,1 ± 1,8	1,8 ± 1,7	1,9 ± 1,7	0,129 <sup>c</sup>
Mediana (Min e Max)	2,0 (0,0 - 7,0)	1,0 (0,0 - 7,0)	2,0 (0,0 - 7,0)	
<b>Uso de antidepressivo ou ansiolítico, N (%)</b>				
Não	98 (55,4)	108 (58,7)	206 (57,1)	0,523
Sim	79 (44,6)	76 (41,3)	155 (42,9)	

\*p - nível descritivo do teste de Qui-Quadrado, Exato de Fisher<sup>(a)</sup>, t de Student<sup>(b)</sup> e de Mann-Whitney<sup>(c)</sup>

Observamos que não houve diferença entre os grupos com relação a essas variáveis demográficas , clínicas e psiquiátricas.

#### 5.2.2. Variáveis relacionadas ao consumo de cigarros e dependência à nicotina

Em média, os pacientes consumiram 19,7 (DP=8,4) cigarros/dia, 75,3% tinham Fargeström com 6 pontos ou mais e 90,3% tinham ISSA igual ou acima de 3 pontos. Com relação à genética, 52,4% e 72,3% eram favoráveis a bupropiona (BUP) e vareniclina (VAR), respectivamente. Dados apresentados na Tabela 2.

**Tabela 2.** Características relacionadas ao consumo de cigarros, dependência à nicotina e distribuição de polimorfismo por grupo de intervenção

Variável	Grupo controle N=177	Grupo genética N=184	Total	p
<b>No. de cigarros/dia</b>				
Média ± DP	20,6 ± 9,0	18,9 ± 7,9	19,7 ± 8,4	0,060 <sup>c</sup>
Mediana (Min e Max)	20,0 (5,0 - 40,0)	20,0 (5,0 - 40,0)	20,0 (5,0 - 50,0)	
<b>CO</b>				
Média ± DP	12,6 ± 5,7	12,4 ± 5,6	12,5 ± 5,6	0,768 <sup>c</sup>
Mediana (Min e Max)	12,0 (4,0 - 35,0)	12,0 (4,0 - 35,0)	12,0 (4,0 - 35,0)	
<b>Fagerstrom (média)</b>	6,8±2,13	6,71±1,8	6,75±2,16	0,50
<b>- Classificação, N (%)</b>				
0 a 5 pontos	49 (27,7)	40 (21,7)	89 (24,7)	0,19
6 a 10 pontos	128 (72,3)	144 (78,3)	272 (75,3)	
<b>Escore Issa Média</b>	3,20+0,6	3,17+0,65	3,18+0,72	0,5
<b>classificação, N (%)</b>				
1 a 2 pontos	17 (9,6)	18 (9,8)	35 (9,7)	0,954
3 ou 4 pontos	160 (90,4)	166 (90,2)	326 (90,3)	
<b>Genética bupropiona</b>				
Não favorável	88 (49,7)	84 (45,7)	172 (47,6)	0,439
Favorável	89 (50,3)	100 (54,3)	189 (52,4)	
<b>Genética vareniclina</b>				
Não favorável	48 (27,1)	52 (28,3)	100 (27,7)	0,808
Favorável	129 (72,9)	132 (71,7)	261 (72,3)	

\*p - nível descritivo do teste de Qui-Quadrado, Exato de Fisher<sup>(a)</sup>, t de Student<sup>(b)</sup> e de Mann-Whitney<sup>(c)</sup>

Não houve diferença nas variáveis de consumo de cigarro e dependência a nicotina e distribuição dos polimorfismos entre os grupos.

### 5.2.3. Frequência dos genótipos – Equilíbrio de Hardy -Weinberg

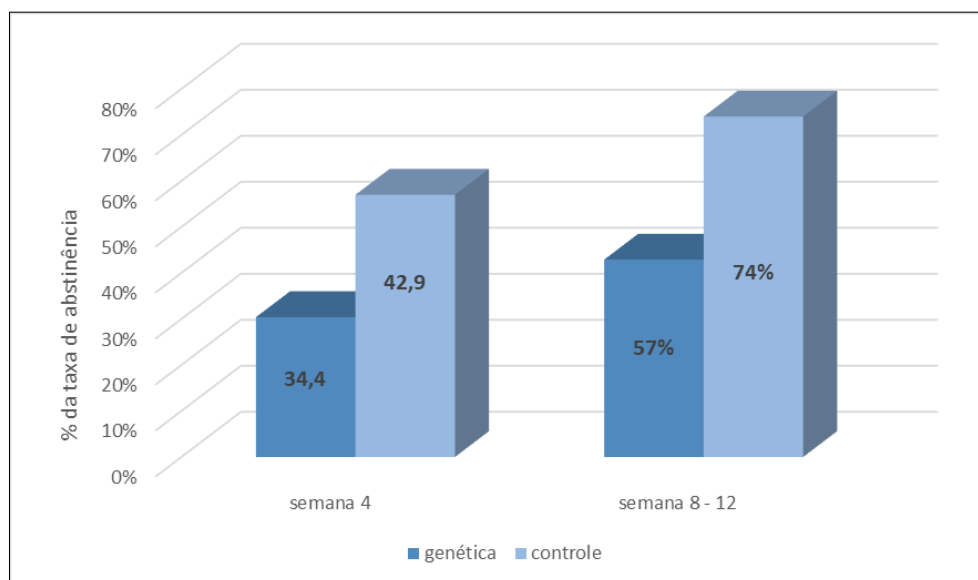
Quanto ao polimorfismo *CHRNA4* (*rs1044396*), a frequência do alelo variante (T) foi de 45,8% e a distribuição dos genótipos foi de 27,7% (n=100) para CC, 52,9% (n=191) para CT e 19,4% (n=70) para TT. A frequência do alelo variante (G) para o polimorfismo *CYP2B6* (*rs2236196*) foi de 27,3% e a distribuição dos genótipos foi de 52,4% (n=189) para AA, 40,7% (n=147) para AG e 6,9% (n=25) para GG. A distribuição genotípica para os polimorfismos



*CHRNA4* (rs1044396) e *CYP2B6* (rs2236196) estava de acordo com o equilíbrio de Hardy-Weinberg (HWE) ( $X^2=1,55$ ;  $P=0,21$ ;  $X^2=0,25$ ;  $P=0,62$ ), respectivamente.

### 5.3. Desfecho principal – eficácia nos grupos

Para a análise de eficácia, consideramos todos os participantes randomizados (ITT). O percentual de participantes que pararam de fumar na quarta semana (T4) de tratamento foi significativamente maior para o grupo controle 42,9% (76/177) do que para o grupo genética 30,4% (56/184), IC 95% 0,48 (0,38-0,90)  $p= 0,014$ . A taxa de cessação entre as semanas 8 a 12 – T12 também foi significativamente superior no grupo controle que no grupo genética. A eficácia foi de 74% (132/177) no grupo controle vs 57% (105/184) no grupo genética com IC 95%, 0,45 (0,29 a 0,71),  $p< 0,01$ . Esses dados são vistos na Figura 2.



**Figura 2.** Taxa de cessação do tabagismo comparando grupo genética e grupo controle na semana 4 e semanas 8 a 12

Apresentamos dados da análise de regressão logística comparando eficácia entre os grupos na semana 4 e 12. A chance de sucesso no grupo genética foi 52% menor na 4ª semana e, 60 % menor na 12ª semana do que o grupo controle (Tabela 3).

**Tabela 3.** Regressão logística comparando eficácia nos grupos genética e controle em modelo univariado e ajustado por variáveis demográficas, clínicas, psiquiátricas e consumo cigarros na semana 4 e semana 12

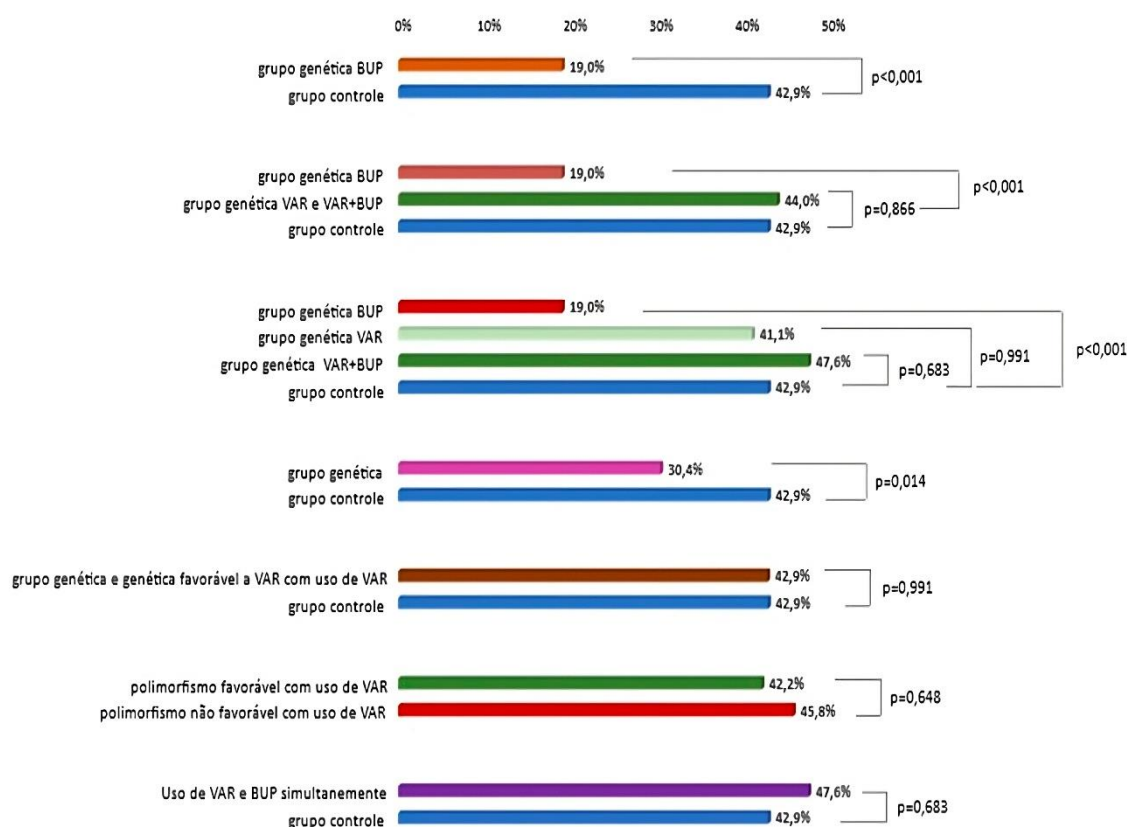
	Sucesso T4		Modelo Univariado		Modelo Univariado	
	N (%)	IC95%	RC bruto (IC95%)	P	RC ajustado (IC95%)	P
Grupo						
Genética	56/184 (30,4)	23,9 a 37,6	0,58 (0,38 a 0,90)	0,014	0,48 (0,30 a 0,78)	0,003
Controle	76/177 (42,9)	35,5 a 50,6	referência		referência	
	Sucesso T12		Modelo Univariado		Modelo Univariado	
	N (%)	IC95%	RC bruto (IC95%)	P	RC ajustado (IC95%)	P
Grupo						
Genética	105/184 (57,1)	49,6 a 64,3	0,45 (0,29 a 0,71)	0,001	0,40 (0,25 a 0,65)	<0,001
Controle	132/177 (74,6)	67,5 a 80,8	referência		Referência	

Após a quarta semana do protocolo, os participantes que não obtiveram sucesso na cessação do tabagismo com uso de bupropiona ou varenclina, poderiam associar o outro fármaco. Esta condição permitiu otimização das taxas de sucesso tanto no grupo genética quanto no controle, mas manteve a diferença significativa de sucesso a favor do grupo controle ( $p < 0,01$ ).

## 5.4. Desfechos secundários – análise de subgrupos

### 5.4.1. Comparação entre polimorfismos

Esta análise incluiu a eficácia obtida na quarta semana, levando em consideração o fármaco usado e presença ou não de favorabilidade dos marcadores genéticos. Resultados das comparações estão na Figura 3.



**Figura 3.** Comparação das taxas de sucesso na 4ª semana considerando polimorfismos e medicamentos

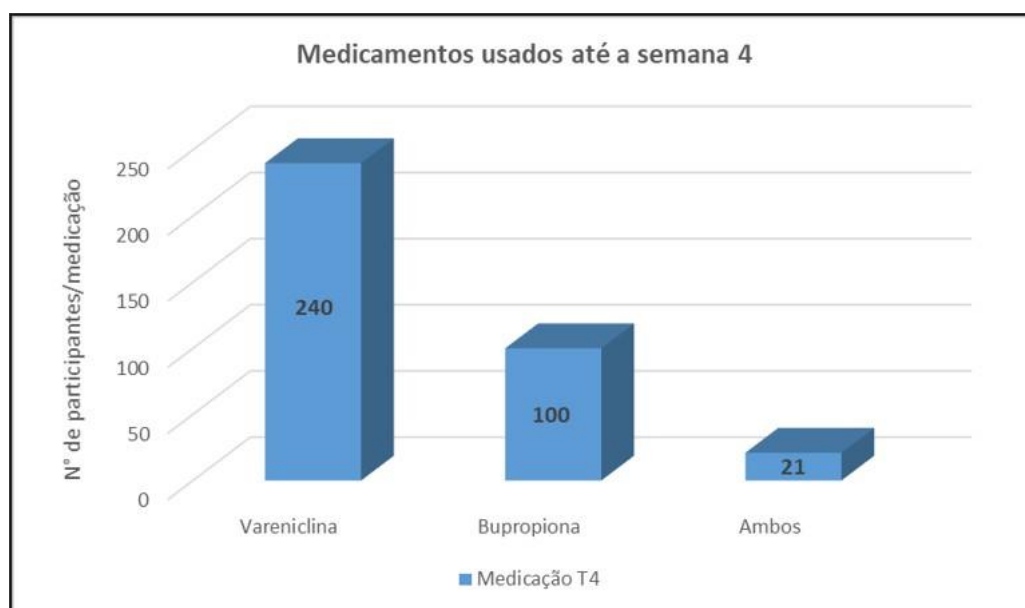
A inferioridade da bupropiona frente à vareniclina se manteve, mesmo na presença do polimorfismo que considerávamos favorável, isto não melhorou o desempenho da medicação, com eficácia 19% versus 42% do grupo controle vareniclina ( $p>0,001$ ).

O polimorfismo favorável à vareniclina também não melhorou o desempenho da medicação pois, comparando quem tomou vareniclina sem polimorfismo favorável com que tinha polimorfismo favorável, a eficácia foi semelhante (45% *versus* 42%  $p=0,648$ ). Inclusive, a eficácia de quem tomou vareniclina no grupo genética (com polimorfismo favorável), *versus* o controle, que usou vareniclina independentemente do polimorfismo, foi a mesma (42%).

Não houve diferença significativa entre os que iniciaram vareniclina isoladamente e os que iniciaram vareniclina combinada com bupropiona em relação à taxa de abstinência na semana 4 (43% *versus* 47%  $p=0.683$ ).

Nenhum dos polimorfismos favoráveis melhorou o desempenho da vareniclina ou da bupropiona. Desta forma, fica evidente que a presença dos polimorfismos favoráveis aos fármacos não interferiu na eficácia.

Considerando o efeito nulo dos polimorfismos, as análises de subgrupos foram feitas considerando fármacos utilizados no início do tratamento e associações necessárias para otimização das taxas de sucesso. Desta forma, a distribuição dos participantes foi realizada considerando o medicamento usados no início tratamento. Tivemos três subgrupos de medicamentos: vareniclina, bupropiona e vareniclina+bupropiona (Figura 4). Os que usaram vareniclina somaram 240 indivíduos, sendo 177 que estavam no grupo controle e mais 63 do grupo genética. A bupropiona teve 100 participantes e, os que iniciaram com ambos os fármacos, teve 21 participantes, sendo que este subgrupo manteve ambos os medicamentos do início ao fim do protocolo de 12 semanas.



**Figura 4.** Distribuição de medicamentos até a quarta semana

#### 5.4.2. Subgrupo vareniclina

O subgrupo vareniclina contou com 240 participantes, sendo que, 103 pararam de fumar na quarta semana (42,9%). Entre os 137 que continuavam fumando, 25 desistiram tratamento, e os demais, 112 mantiveram o tratamento. Desses, 79 aceitaram associar (70%) bupropiona e 33 dispensaram a associação. Esses participantes que associaram bupropiona argumentavam que estavam fumando muito pouco e que conseguiriam parar de fumar até a visita seguinte (T6). Na Tabela 4 apresentamos o resultado do desfecho do tratamento com 12 semanas, e observamos que a associação com bupropiona permitiu que 49 participantes (62%) dos 79 que estavam fumando na quarta semana conseguissem parar de fumar antes do término do tratamento. Entre os 33 participantes que estavam fumando na 4ª semana, e não quiseram associar bupropiona, somente 1 não parou de fumar, os demais 32 pararam de fumar. Dos 103 que tinham parado de fumar, 5 recaíram antes de completar 12

semanas, sendo assim, 130 usuários de vareniclina isolada pararam de fumar na 12ª semana (54%), e o sucesso global deste grupo foi de 74,6% (Tabela 4).

**Tabela 4.** Desfecho final de tratamento em participantes que iniciaram com vareniclina

Usuários da Vareniclina	Desfecho do tratamento				Total
	Sucesso T12	Recaída	Resistente	Abandono	
Vareniclina isolada	130	5	1	25	161
Adicionada bupropiona	49	0	30	0	79
	179	5	31	25	240
Total %	74,6%	2,1%	12,9%	10,4%	100,0%

#### 5.4.3. Subgrupo bupropiona

Em relação ao subgrupo que iniciou com bupropiona, o desempenho na quarta semana foi de 19% de cessação. Dos 81 participantes que estavam fumando na quarta semana e, destes, 31 abandonaram o tratamento (31%). Dos 50 remanescentes, 39 associaram vareniclina, dos quais 25 pararam de fumar (64%). Dos 11 participantes que estavam fumando na quarta semana e não quiseram associar vareniclina, somente 1 parou de fumar; desta forma, o sucesso ao final do tratamento para quem usou bupropiona isolada foi 18% e o global foi 43%, (Tabela 5).

**Tabela 5.** Desfecho final de tratamento em participantes que iniciaram com bupropiona

Usuários da bupropiona	Desfecho do tratamento				Total
	sucesso	recaída	resistente	abandono	
Bupropiona isolada	18	2	10	31	61
Adicionada vareniclina	25	0	14	0	39
Total %	43%	2	24	31	100

#### 5.4.4. Subgrupo vareniclina + bupropiona

Entre os participantes que iniciaram o tratamento com os dois fármacos (n = 21), 10 cessaram tabagismo na quarta semana. Ao final da 12ª semana, 15 participantes cessaram o tabagismo e 4 abandonaram o tratamento. O sucesso global foi de 71% (Tabela 6).

**Tabela 6.** Desfecho final de tratamento em participantes que iniciaram com vareniclina + bupropiona

Vareniclina+ bupropiona Desde o início do tratamento (n=21)	Desfecho do tratamento		
	sucesso (n=15)	resistente (n=2)	abandono (n=4)
Ambos os medicamentos desde o início	71,4%	9,5%	19,0%

#### 5.4.5. Interrupção do tratamento relacionada ao fármaco inicial

Apresentamos todos os participantes que interromperam o tratamento, de acordo, com medicamento usado (Tabela 7), seja por baixa adesão ou evento adverso. No fluxograma de tratamento (Figura 1) evidenciamos os detalhes da interrupção.

**Tabela 7.** Interrupção do tratamento de acordo com o medicamento inicial

	Interrupção do tratamento		RC (IC95%)	P
	Não	Sim		
<b>Grupo</b>				<0,001
VAR inicial	215 (88,8)	25 (11,3)	Referência	-
BUP inicial	69 (69,0)	31 (31,0)	3,54 (1,98 a 6,35)	<0,001
VAR e BUP	17 (81,0)	4 (19,0)	1,86 (0,58 a 5,92)	0,296

\*P - nível descritivo do modelo de regressão logística; RC - razão de chance; IC 95% - intervalo de confiança de 95%

Observamos maior chance de abandono do tratamento em fumantes que iniciaram tratamento com bupropiona (BUP) em comparação aos que iniciaram tratamento com vareniclina (VAR) (RC=3,54; IC95%: 1,98 a 6,35; p<0,001). Não

se verificou diferença entre os iniciaram vareniclina isolada (VAR) em comparação com quem iniciou vareniclina + bupropiona associadas (VAR+BUP) ( $p=0,296$ ).

#### 5.4.6. Comparação do desempenho entre as combinações de fármacos

Em relação à eficácia dos medicamentos combinados, utilizamos como referência o subgrupo que iniciou o tratamento com vareniclina 2mg mais bupropiona 150mg/dia desde o início do tratamento, e comparamos com os participantes que haviam adicionado o medicamento após a quarta semana. Observamos que não houve diferença significativa na taxa de cessação entre os grupos ( $p=0,72$ ). A taxa de eficácia foi de 71,4% ( $n=15/21$ ) (IC 95% 47,8% a 88,7%) em quem iniciou vareniclina associada a bupropiona desde o início (grupo de referência). Quem iniciou vareniclina e adicionou bupropiona obteve 62,2% ( $n=49/79$ ) (IC 95% 50,4% a 72,7%) e quem iniciou bupropiona e adicionou vareniclina após a quarta semana, obteve 64,1% ( $n=25/39$ ) (IC 95% 46% a 78,2%). Não houve diferença significativa entre as estratégias de associação (Tabela 8).

**Tabela 8.** Comparação da eficácia das estratégias distintas de combinações dos medicamentos vareniclina e bupropiona

Coorte	Taxa de abstinência semana 8-12		P
	N (%)	IC95%	
Iniciou vareniclina + bupropiona	15/21 (71,4)	47,8 a 88,7	
Iniciou vareniclina e adicionou bupropiona	49/79 (62,2)	50,4 a 72,7	0,725
Iniciou bupropiona e adicionou vareniclina	25/39 (64,1)	46,0 a 78,2	



No entanto, houve uma chance significativamente maior de abandonar o tratamento quando a medicação inicial foi bupropiona (n 31/100 – 31%) comparando com quem iniciou o tratamento com vareniclina (n = 25/240-10,4%) (p> 0,001). Os participantes que iniciaram com bupropiona tiveram 3,54 vezes mais chances de abandonar o tratamento (IC 95% 1,98 a 6), como apresentado na Tabela 7.

#### *5.4.7. Análise de regressão logística variável preditora*

A partir da observação clínica, percebemos que entre os usuários que estavam em uso de vareniclina e não pararam de fumar até a quarta semana, uma parte mencionava que tinha reduzido muito o consumo e logo pararia de fumar, não sendo necessário associar o outro medicamento. De fato, de 33 participantes nesta condição, 32 pararam de fumar antes da 12<sup>a</sup> semana. Desta forma, tentamos encontrar alguma característica que identificasse este subgrupo, comparando-o com os que aceitaram combinar bupropiona. Não encontramos nenhuma variável demográfica, clínica ou de dependência à nicotina que os distinguisse, exceto o fato relatado e comprovado de redução de consumo. Confirmamos isto por meio de uma variável que chamamos de delta de consumo que é: (números de cigarros/dia, início do tratamento subtraindo o número de cigarros/dia na quarta semana, dividido pelo número de cigarros inicial multiplicado por 100%) e testamos com as demais variáveis num modelo de regressão logística, ajustadas aos grupos de medicamentos, por polimorfismo favorável à BUP, polimorfismo favorável à VAR, gênero, idade, monóxido inicial, frequência cardíaca inicial, depressão, ansiedade, uso de antidepressivo/ansiolítico, teste de Fagerström, score Issa, quantidade de

medicamentos, DPOC, DM, HAS, outras doenças e eventos adversos. Esta variável delta consumo foi incluída no modelo como variável mediadora. Para tanto, assumiu-se distribuição normal para essa variável. O delta de consumo, de acordo com o grupo de medicamentos, está representado na Tabela 9.

**Tabela 9.** Média do delta de consumo de acordo com medicação usada no tratamento

Medicação naT12	Média delta Consumo	N	Desvio Padrão
VAR	86,5734	161	22,48417
BUP	57,8888	62	36,73127
VAR+BUP inicial	76,9841	21	31,33984
VAR adicionado BUP	62,4684	79	19,01390
BUP adicionado VAR	50,3797	38	23,21133
Total	72,0042	361	29,00982

O modelo foi estimado via sistema de equações estruturais generalizados (*Generalized Structural Equation Modeling*) e está apresentado na Tabela 10.

**Tabela 10.** Análise de regressão logística para desfecho de sucesso global considerando medicamentos usados, ajustado por variáveis diversas e com uso da estimativa do sistema de equações estruturais generalizados para delta do consumo

	Modelo 1		Modelo 2	
	RC bruto (IC95%)	p	RC ajustado (IC95%)	p
<b>Sucesso T12</b>				
<b>Grupo (ref. = BUP)</b>		<0,001		<0,001
VAR	9,49 (4,87 a 18,49)	<0,001	4,86 (1,81 a 13,08)	0,002
VAR e BUP inicial	5,66 (1,90 a 16,83)	0,002	4,26 (0,70 a 25,94)	0,116
VAR – adicionado BUP	3,70 (1,83 a 7,49)	<0,001	6,01 (2,15 a 16,80)	0,001
BUP – adicionado VAR	3,88 (1,65 a 9,10)	0,002	15,89 (4,80 a 52,56)	<0,001
<b>Delta consumo (%)</b>	-	-	1,06 (1,04 a 1,07)	<0,001
<b>Genética favorável a BUP</b>	-	-	0,71 (0,34 a 1,49)	0,362
<b>Genética favorável a VAR</b>	-	-	0,74 (0,36 a 1,54)	0,423
<b>Gênero masculino (ref.= Feminino)</b>	-	-	0,92 (0,48 a 1,75)	0,799
<b>Idade (anos)</b>	-	-	0,99 (0,96 a 1,02)	0,619
<b>CO inicial</b>	-	-	0,97 (0,92 a 1,03)	0,342
<b>Frequência cardíaca inicial</b>	-	-	0,99 (0,96 a 1,02)	0,405
<b>Depressão</b>	-	-	2,10 (0,63 a 6,93)	0,225
<b>Ansiedade</b>	-	-	1,14 (0,43 a 3,02)	0,786

Uso de antidepressivo/ansiolítico	-	-	0,93 (0,33 a 2,59)	0,885
Fargeström - 6 a 10 pontos (ref. = 0 a 5 pontos)	-	-	1,04 (0,48 a 2,26)	0,915
ISSA 3 e 4 pontos (ref. = 1 e 2 pontos)	-	-	0,87 (0,32 a 2,38)	0,780
Quantidade de medicamentos	-	-	0,87 (0,68 a 1,13)	0,302
DPOC	-	-	0,63 (0,24 a 1,63)	0,339
DM	-	-	0,94 (0,34 a 2,57)	0,905
HAS	-	-	1,26 (0,56 a 2,80)	0,578
Outras doenças	-	-	1,77 (0,86 a 3,65)	0,119
Eventos adversos			1,08 (0,60 a 1,96)	0,795
			<b>B (IC95%)</b>	<b>p</b>
<b>Delta consumo (%)</b>				
<b>Grupo (ref. = BUP)</b>				<0,001
VAR			28,68 (21,27 a 36,09)	<0,001
VAR e BUP inicial			19,10 (6,58 a 31,61)	0,003
VAR – adicionado BUP			4,58 (-3,83 a 12,99)	0,286
BUP – adicionado VAR			-7,51 (-17,72 a 2,70)	0,150

\* N=361

No modelo 1 de regressão logística, sem adicionar ao modelo qualquer variável exceto medicamentos usados, a chance de sucesso foi relacionada ao tipo de medicação usada, tendo como comparador quem usou bupropiona. Fica evidente neste modelo 1 que o uso da vareniclina isolada ou combinada aumenta a chance de sucesso de forma significativa em todos os cenários, mesmo entre aqueles que começaram com bupropiona, mas associaram vareniclina, variando de 3 a 9 vezes a mais a chance de sucesso.

No modelo 2, observa-se o efeito indireto do grupo de medicação sobre a variação relativa do consumo de cigarros após quatro semanas de intervenção ( $p < 0,001$ ) e o efeito direto sobre o sucesso global ( $p < 0,001$ ). Dessa forma, verificou-se que os participantes que iniciaram tratamento com vareniclina e vareniclina+bupropiona apresentaram reduções maiores do delta de consumo que os participantes que usaram bupropiona (em média, 28,68% e 19,10% a mais, respectivamente. Não se verificando diferenças no delta de consumo entre quem usou bupropiona isolada e ou precisou adicionar o outro medicamento. Em

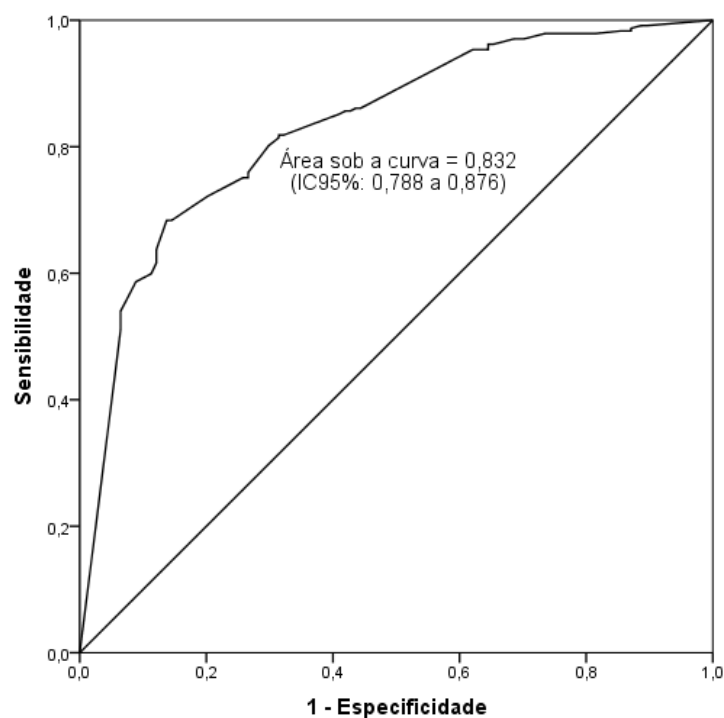
relação a chance de sucesso, ela aumenta se houver a participação da vareniclina isolada ou combinada, como no modelo 1. Nota-se, ainda, o efeito da redução do consumo sobre o sucesso global ( $p < 0,001$ ) – o aumento de 1 ponto percentual na redução do consumo de cigarros acarreta um aumento de 6% na chance de sucesso global. Efeitos de redução de 70 pontos percentuais no consumo amplia de 18 a 59 vezes a chance de sucesso, considerando limite inferior e superior da equação com intervalo de confiança de 95% ( $\Rightarrow$  potência) ( $\Rightarrow 1,06^{50} = 18,42$  até  $\Rightarrow 1,06^{70} = 59,08$ ).

#### 5.4.8. Modelo preditivo - acurácia do delta de consumo. Curva ROC

Conforme a Tabela 11 e a Figura 5, observou-se para a amostra total, associada ao ponto de corte de 65,83% no delta de consumo, uma alta sensibilidade (80,20%) e uma boa especificidade (70,20%) do modelo preditivo. Adicionalmente, verificou-se também um forte valor preditivo positivo (83,70%) e um valor preditivo negativo moderado (64,90%) com este modelo. Nota-se, ainda, que essas acurácias não foram similares por grupos de medicação na T4 e T12. Dessa forma, o grupo VAR e VAR + BUP inicial apresentaram áreas sob a curva ROC superior aos de BUP como medicamentos iniciais até a quarta semana. Já na T12, o grupo BUP, VAR apresentou áreas sob a curva ROC superiores aos dos grupos que adicionaram fármaco após a quarta semana.

**Tabela 11.** Sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos, área sob a curva ROC, e respectivos intervalos de confiança de 95% para o delta de consumo

	Ponto de corte	Sensibilidade (IC95%)	Especificidade (IC95%)	Valor Preditivo		Área sob a curva ROC (IC95%)	N
				Positivo (IC95%)	Negativo (IC95%)		
Total	65,83	80,20 (74,50-85,00)	70,20 (61,30-78,00)	83,70 (78,20-88,30)	64,90 (56,20-73,00)	0,832 (0,788-0,876)	361
Medicação na T4							
(1) BUP	52,50	67,40 (51,50-80,90)	64,90 (51,10-77,10)	59,20 (44,20-73,00)	72,50 (58,30-84,10)	0,765 (0,670-0,860)	100
(2) VAR	74,16	76,50 (69,60-82,50)	68,90 (55,70-80,10)	87,80 (81,60-92,50)	50,00 (38,90-61,10)	0,812 (0,748-0,875)	240
(3) VAR + BUP inicial	63,75	93,30 (68,10-99,80)	83,30 (35,90-99,60)	93,30 (68,10-99,80)	83,30 (35,90-99,60)	0,967 (0,898-1,000)	21
Medicação na T12							
(1) BUP	80,83	94,70 (74,00-99,90)	90,70 (77,90-97,40)	81,80 (59,70-94,80)	97,50 (86,80-99,90)	0,947 (0,884-1,000)	62
(2) VAR	85,83	79,20 (71,20-85,80)	71,00 (52,00-85,80)	92,00 (85,30-96,30)	44,90 (30,70-59,80)	0,817 (0,722-0,912)	161
(3) VAR + BUP inicial	63,75	93,30 (68,10-99,80)	83,30 (35,90-99,60)	93,30 (68,10-99,80)	83,30 (35,90-99,60)	0,967 (0,898-1,000)	21
(4) VAR adicionou BUP	62,50	61,20 (46,20-74,80)	70,00 (50,60-85,30)	76,90 (60,70-88,90)	52,50 (36,10-68,50)	0,711 (0,596-0,825)	79
(5) BUP adicionou VAR	48,33	83,30 (62,60-95,30)	42,90 (17,70-71,10)	71,40 (51,30-86,80)	60,00 (26,20-87,80)	0,591 (0,399-0,783)	38



**Figura 5.** Curva ROC para sucesso do tratamento

### 5.5. Segurança e tolerabilidade de medicamentos

Em relação aos eventos adversos, observamos que até a quarta semana, cerca de 60% dos participantes referiram eventos adversos e houve proporcionalmente maior suspensão do tratamento, principalmente entre usuários de bupropiona 300 mg/dia. Em relação aos fármacos, os usuários de vareniclina referiram mais náusea dentre todos os dados reportados. Os usuários de bupropiona referiram insônia com mais frequência. Os que iniciaram os dois fármacos referiram náusea mais frequente. Esses dados estão apresentados na Tabela 12.

**Tabela 12.** Medicamentos e eventos adversos até a semana 4

	Medicação início até semana 4		
	Vareniclina (var)	Bupropiona (bup)	Var + Bup
	2 mg/dia (n=240)	300 mg /dia (n=100)	(2mg/dia +150mg/dia) (n=21)
Suspendeu o medicamento por evento adverso e interrompeu tratamento	2 (1%)	11 (11%)	1(5%)
Evento adverso grave	0	0	0
Algum evento adverso	148 (61.6%)	61 (61%)	15 (71.4%)
Eventos adversos reportados			
Náusea	104 (30%)	2(2%)	10 (47%)
Constipação	10 (3%)	4 (4%)	0
sonhos vividos	13 (5%)	0	0
boca seca	0	13(13%)	0
Insônia	11(4%)	27(27%)	5(24%)
Sonolência	3 (1%)	0	0
Cefaleia	2 (<1%)	5(5%)	0
Irritabilidade	0	2(2%)	0
gosto metálico	3 (1%)	1(1%)	0
sem relação com medicação	2 (<1%)	1(1%)	0
tremor	0	6(6%)	0

Após a quarta semana, houve redução dos eventos adversos naqueles que mantiveram o esquema de medicamentos iniciados na semana T0, e houve uma frequência maior de eventos entre aqueles que adicionaram um novo fármaco após a quarta semana. Embora em menor proporção que com bupropiona 300 mg/dia, os novos usuários de bupropiona 150 mg/dia interromperam a medicação com mais frequência do que aqueles que iniciaram com vareniclina, mas isto não motivou a interrupção do tratamento. Os que iniciaram com vareniclina reportaram mais eventos adversos, sendo o sintoma mais frequente a náusea. Todos os eventos estão na Tabela 13.

**Tabela 13.** Eventos adversos entre a 5<sup>a</sup> semana e 12<sup>a</sup> semana de acordo com os medicamentos

Eventos (n=301)	Eventos adversos da semana 5 até semana 12				
	Var	Bup 300	Var+Bup	Var	Bup adicionou
	2mg/dia (n=136)	mg/dia (n=30)	2mg + 150 mg/dia (n=17)	adicionou Bup 150mg (n=79)	var 2mg (n=39)
Interrompeu tratamento por evento adverso	0	0	0	0	0
Interrompeu vareniclina	1	0	0	1	0
Interrompeu bupropiona		1	0	6	1
Algum evento adverso	12(9%)	11 (36%)	3(17%)	23(29%)	20 (51%)
Eventos referidos					
Náusea	5 (4%)	0	2 (12%)	3(4%)	13 (33%)
Constipação	4 (3%)	1(3%)	0	4(5%)	3(8%)
Tontura	0	0	0	1 (1%)	0
sonhos vívidos	0	0	0	0	3(8%)
boca seca	0	2(6%)	0	2 (2%)	0
Insônia	0	8 (27%)	1(6%)	9 (11%)	0
Cefaleia	1(<1%)	0	0	1(1%)	0
Irritabilidade	0	0	0	1(1%)	0
gosto metálico	0	0	0	1(1%)	0
sem relação medicação	0	1	0	0	0
Flatulência	1(<1%)	0	0	1(1%)	1(2%)
Alergia	0	0	0	1(1%)	0



## 6. Discussão

---

Na era da medicina de precisão [44], é vital coletar dados biológicos em ensaios clínicos e integrar sua análise aos resultados de estudos observacionais prévios. A identificação de biomarcadores genômicos que afetam a resposta ao tratamento para parar de fumar, tanto farmacológica quanto comportamental, ou a suscetibilidade a reações adversas relacionadas a medicamentos, cria uma grande expectativa para melhorar a eficácia do tratamento e adequar a abordagem de tratamento ao indivíduo. No entanto, alguns desafios se fazem presente, como a identificação de biomarcadores confiáveis e tamanhos de amostra adequados.

Este trabalho está alinhado com os objetivos da iniciativa de Medicina de Precisão [44,45], e foi desenhado para testar a hipótese de predição de resposta às farmacoterapias de cessação do tabagismo com base em informações genômicas obtidas em nosso centro a partir de estudo observacional prévio; portanto, nosso estudo é um dos poucos que avaliou o valor preditivo do marcador genético através de um estudo randomizado cujo participante foi elegível para tratamento se ele realmente tiver uma variável genética favorável a ser testada.

Apesar disto, nossos resultados mostraram que a estratégia de prescrever o medicamento mais potente para cessação do tabagismo foi superior à estratégia de prescrever medicamento com base em variantes fármaco-genômicas, CHRNA4 (rs1044396) e CYP2B6 (rs2236196) (Figura 2), mesmo se estes marcadores genômicos terem sido, a princípio, relacionados com a melhor resposta à vareniclina e à bupropiona, respectivamente, obtidos por pesquisas em nosso grupo de trabalho [42,43]. Foi um achado inesperado frente às nossas expectativas, mas esta condição também já foi relatada por

outros autores, como reportado por Panagiotou et al [66]. Este autor realizou uma revisão sistemática e meta-análise com os genótipos rs16969968 em CHRNA5 e genótipos rs1051730 em CHRNA3, em 9.017 participantes entre fumantes negros e brancos não hispânicos, incluindo 40 ativos (bupropiona, TRN, vareniclina ou combinação de terapias) *versus* placebo, embora tenham identificado algumas evidências de interações genótipo por tratamento farmacológico, a grande maioria das análises também não forneceu evidências de resposta diferencial ao tratamento por genótipo. Não foram identificados efeitos diferenciais generalizados de farmacoterapias para parar de fumar com base no genótipo. A qualidade da evidência foi moderada.

O fato é que se criou grande expectativa de que este tipo de estudo (Medicina de Precisão) pudesse mudar a prática clínica no tratamento do tabagismo, mas o que se observa com o passar do tempo são dificuldades relacionadas à identificação de marcadores genéticos pela grande heterogeneidade de populações, constatando-se falhas em encontrar variantes fármaco-genômicas elegíveis, especialmente relacionadas à bupropiona e à vareniclina, como abordado de forma crítica por Chen et al [59]. A lacuna de evidência é que a qualidade das variantes genômicas para a cessação do tabagismo está relacionada ao risco de viés devido ao potencial erro de seleção em participantes de ensaios de genotipagem, exatamente o que poderia ter ocorrido em nossos estudos prévios [42,43]. O primeiro estudo genético do grupo INCOR de tabagismo utilizou banco de dados original de 900 pacientes submetidos ao tratamento de cessação do tabagismo entre 2007 e 2013 e coletou amostra de sangue de 478 participantes. Considerando que a frequência de ambos os polimorfismos seja elevada, bupropiona quase 50% (genótipo AA)

e vareniclina 70% (genótipo CT, e TT), provavelmente, pode ter ocorrido um viés de seleção, com a seleção involuntária de participantes que tiveram sucesso no tratamento do tabagismo e, desta forma, dispuseram-se a comparecer ao INCOR – Laboratório de Genética para coletar material genético para pesquisa.

Apesar de o nosso estudo encontrar hipótese nula em relação ao uso de polimorfismos, foi possível avaliar e compreender melhor a eficácia das drogas de forma isolada e combinada. Isto foi possível porque, de forma inovadora, obtivemos dados de análise de eficácia na fase intermediária do tratamento, na quarta semana, permitindo realizar a combinação de fármacos de forma seletiva, visando à melhoria da eficácia final, diferentemente de todos os estudos com combinação de fármacos que utilizam a combinação desde o início do tratamento em protocolos randomizados de tratamento tabagismo [55,56].

Em relação ao medicamento bupropiona, a eficácia deste fármaco é compatível com dados da literatura, considerando a revisão sistemática de Hartmann-Boyce et Al de 2020 [67], as principais conclusões considerando 45 estudos com 17.866 participantes, há evidência de alta certeza de que a bupropiona tem aumentado as taxas de abandono do tabagismo em longo prazo, em comparação ao placebo, mas os resultados são modestos (RR 1,64, IC 95% 1,52 a 1,77;  $I^2 = 15\%$ ). A inferioridade da bupropiona em comparação à vareniclina já foi testada em diversos estudos, destacamos o do Estudo EAGLES [22] e o de Cipriani et al [68].

Apesar de não termos obtido melhora da performance da bupropiona com o uso do polimorfismo favorável, observamos que a adição do outro fármaco melhora o desfecho do tratamento antes do seu término. Nossos resultados mostraram que adicionar vareniclina após a quarta semana, entre aqueles que

estavam em uso de bupropiona e não pararam de fumar obtiveram a mesma chance de sucesso do que aqueles que começaram com vareniclina e adicionaram bupropiona, como também foi semelhante àqueles que começaram com os dois fármacos desde o início, criando uma perspectiva muito interessante de poder começar o tratamento de tabagismo usando a bupropiona como primeiro fármaco para todos, visto ser o fármaco mais barato. No entanto, quem começou o tratamento com bupropiona teve 3,5 vezes mais chance de abandonar o tratamento comparado com quem o iniciou com vareniclina (Tabela 7). A revisão sistemática sobre bupropiona [66] também observou com evidência de alta certeza que fumantes que tomam bupropiona têm maior probabilidade de descontinuar o tratamento em comparação com o placebo. De fato, os usuários de bupropiona interromperam tratamento por efeito colateral em maior proporção do que os que usaram vareniclina ou vareniclina + bupropiona. Também abandonaram o tratamento, mesmo não relatando evento adverso. Discute-se aqui a baixa eficácia de cessação deste fármaco como motivador do abandono. Desta forma, concluímos que a bupropiona no contexto do nosso estudo ganha destaque como medicação a ser adicionada entre os fumantes que não param de fumar até quarta semana em uso vareniclina, em monoterapia.

Em relação à tolerabilidade, ressaltamos que a presença de eventos adversos até a quarta semana foi elevada em todos os participantes que tomaram bupropiona, vareniclina ou ambas. Cerca de 60% (Tabela 12). O relato de efeitos colaterais coincide com dados de literatura para esses fármacos [49,50]. Entre usuários da vareniclina, preponderando náusea [49], os da bupropiona [50], a insônia, e com ambas, efeitos digestivos [56]. No entanto, o

motivo de descontinuidade por efeito colateral do tratamento foi maior nos usuários da bupropiona, como mencionamos anteriormente (Tabela 12).

Entre a 5<sup>a</sup> e 12<sup>a</sup> semana, houve redução de eventos em quem já estava com o mesmo regime terapêutico inicial, mostrando um efeito adaptativo ao longo do tempo, e entre aqueles que adicionaram o outro fármaco após a quarta semana, novamente observamos aumento dos eventos adversos, mas desta vez sem interrupção do tratamento e menor frequência de interrupção do fármaco. A bupropiona, mesmo na dose de 150 mg, superou a vareniclina no quesito interrupção do fármaco (Tabela 13).

Fato importante a ser destacado neste estudo foi a possibilidade de definir uma estratégia adequada para início de tratamento e para combinação dos medicamentos. Esta busca por definição da melhor estratégia de tratamento é sempre discutida em Consensos de Especialistas e sociedades médicas, como no Consenso da *American College Cardiology* [54] e guia da *American Thoracic Society* [57], e sempre faltam dados para consistência da indicação das combinações de medicamentos para todos os fumantes.

A taxa global de sucesso obtida no grupo controle deste protocolo de 74% é a maior evidência de que se alcançou uma estratégia adequada de tratamento tabagismo. Esta taxa, excepcionalmente elevada para os padrões de resultados obtidos no tratamento do tabagismo [57], mesmo com associação de drogas [56], não foi reproduzível em nenhum outro estudo de tratamento do tabagismo publicado até a data de fevereiro de 2023, exceto a publicação da equipe do Programa Ambulatorial de Tratamento do Tabagismo do INCOR, que concebeu esta metodologia de escalonamento dos medicamentos do tabagismo em 2009 [27] e aperfeiçoou o protocolo clínico de tratamento com a inclusão da técnica

comportamental fumar de castigo, que obteve 77% de cessação, usando a mesma estratégia farmacológica e comportamental adotada por este protocolo de pesquisa.

A Técnica de Fumar de Castigo foi intitulada em inglês, pela Dra. Serena Tostad, da Universidade de Oslo, de *Cue Restricted Smoking* [63] e publicada com este título. Cabe salientar que no nosso protocolo teve uma distinção frente ao supracitado. Nós orientávamos os fumantes a tentarem parar de fumar até o final da segunda semana do início tratamento, e caso não conseguissem, deveriam usar a técnica de fumar de castigo. Na publicação do método “*Cue Restricted Smoking*”, os fumantes eram orientados a fumar de castigo a partir do oitavo dia do início da vareniclina, e não havia determinação de cessação estipulada por data, somente a orientação de associação de bupropiona em quem não estivesse sem fumar até a quarta semana.

Em relação a variável preditora de sucesso, inúmeros estudos tentam encontrar variáveis que possam identificar fumantes que terão mais sucesso no tratamento. Vangeli et al [69], em 2011, realizaram uma revisão ampla com objetivo de identificar os preditores de tentativas de parar de fumar e os preditores de sucesso na tentativa de parar em amostras da população adulta mundial. Os autores observaram considerável heterogeneidade metodológica entre os estudos. Nenhum fator sociodemográfico previu consistentemente uma tentativa ou sucesso de parar de fumar. Tentativas anteriores de parar e medidas de motivação para parar são altamente preditivas de tentativas de parar. Sexo, idade, estado civil e nível educacional não estão relacionados consistentemente a tentativas de parar ou sucesso no intento. Desta forma, Vangeli [69], concluiu

que os preditores de tentativas de parar diferem dos preditores de abstinência bem-sucedida em amostras da população em geral [69].

Até questões relacionadas à eficácia da entrevista motivacional para cessação do tabagismo foi inconclusiva em recente revisão Cochrane [70]. A Entrevista Motivacional (EM) é um estilo diretivo de aconselhamento centrado no paciente, projetado para ajudar as pessoas a explorar e resolver a ambivalência sobre a mudança de comportamento.

O fato é que sempre questões relacionadas a dependência à nicotina também são aventadas como preditores de desfecho de tratamento e, desta forma, alguns estudos investigaram a associação da razão de metabólitos da nicotina (NMR- *nicotine metabolic ratio*) com características gerais e desfecho dos tratamentos [71].

Pesquisadores reconheceram a importância da variabilidade da taxa de metabolização da nicotina importante para determinar comportamentos individuais de fumar [72,73]. Foi levantada a hipótese de que os metabolizadores mais rápidos eliminam a nicotina mais rapidamente que os metabolizadores mais lentos, exibindo mais sinais e sintomas de dependência de nicotina (por exemplo, desejos) e titulam sua dose de nicotina (por exemplo, fumar mais cigarros por dia) para minimizar os sintomas de abstinência. Assim, o desenvolvimento de um biomarcador que avaliasse de forma não invasiva confiável a taxa de metabolismo da nicotina dos fumantes ofereceria informações clinicamente relevantes que poderiam orientar melhor as intervenções para parar de fumar. Para enfrentar esses desafios de viabilidade, um biomarcador geneticamente informado de depuração de nicotina, o *nicotine metabolic ratio* (NMR), foi desenvolvido. O NMR é calculado tomando a razão dos metabólitos da nicotina



derivados do tabagismo (3'hidroxicotina [3HC] /cotina) e oferece várias vantagens sobre a genotipagem, tornando-o mais adequado para personalizar os tratamentos para parar de fumar, pois espera-se que a relação 3HC/CO reflita a atividade do CYP2A6. Desta forma, é possível inferir que quanto maior a atividade do CYP2A6, maior a ingestão de nicotina para manter os níveis desejados da substância no organismo, o que, conseqüentemente, levaria à necessidade de fumar mais cigarros [74]. A vantagem de usar o NMR reflete a influência substancial da variação genética do CYP2A6, bem como a de outros fatores genéticos e ambientais conhecidos por influenciar a depuração da nicotina in vivo (por exemplo, idade, raça, fatores hormonais e o próprio tabagismo) [75].

A NMR pode ser avaliada de forma não invasiva (ou seja, a partir da saliva ou plasma) e é altamente reprodutível e independente do tempo desde o último cigarro [74].

Desta forma, Tomaz et al [76] coletaram amostra sanguínea de 185 fumantes da nossa amostra de 361, que concordaram em fazer, além da análise genética de marcadores, a análise de metabolização da nicotina. Amostras de soro foram coletadas em T0 (enquanto os pacientes ainda fumavam e antes de iniciarem o tratamento farmacológico). Os analitos de cotina e hidroxicotina foram medidos usando espectrometria de massa em também de cromatografia líquida (LC-MS/MS). Observando a relação entre hidroxicotina e cotina, podemos obter a NMR, com a qual é possível classificar os pacientes em metabolizadores lentos ( $NMR < 0,31$ ), bem como em metabolizadores normais ou rápidos ( $NMR \geq 0,31$ ). A expectativa seria que a identificação de

metabolizadores rápidos e lentos pudesse melhorar a classificação da dependência à nicotina, bem como relacioná-la ao desfecho no tratamento.

Dos 185 fumantes avaliados por Tomaz et al [76], 55 (30%) foram considerados metabolizadores lentos e 130 (70%), normais/rápidos. Não foram encontradas diferenças significativas entre NMR e as características demográficas e clínicas. Outros estudos também falharam em demonstrar associações significativas entre NMR e sexo, idade ou raça como de Verplaetse et al, 2020 [77]; Vogel et al, 2021 [78]. Também não foi possível identificar diferenças entre metabolizadores lentos e rápidos ou normais em relação ao consumo diário de cigarros, ambos com média de consumo de 20 cigarros/dia. No entanto, foi encontrada uma correlação positiva entre o número de cigarros dia e a concentração maior de cotinina e 3Hidroxicotinina, mostrando confiança do método de mensuração. Com relação ao desfecho do tratamento do tabagismo entre quem usou bupropiona e vareniclina, também não foi observada a associação com metabolizadores rápidos ou lentos, mensurada pela NMR.

A literatura é controversa em relação a capacidade da NMR ser um biomarcador de desfecho de tratamento. Alguns autores observaram associação com tratamento usando reposição de nicotina [79], mas outros não, como constado por Shahab et al [80], que não observaram diferenças no desfecho do tratamento com vareniclina e terapia de reposição usando o NMR em fumantes tratados no cenário de mundo real.

O fato é que variações individuais e ambientais podem contribuir para essas diferenças nas taxas de sucesso observadas, sem relação com consumo alto ou baixo de cigarros nem com taxa de metabolização lenta ou rápida.

Diante deste cenário, a importância de ter uma variável preditora confiável, como imaginamos ter encontrado com delta de consumo, é motivadora, visto que pode estimular o fumante a alcançar o sucesso, indicando a necessidade de combinação de fármaco, como apresentado em nosso estudo, que demonstrou que quem precisou associar outro fármaco tinha delta de consumo menor do que quem não associou (Tabela 9). Adicionalmente, é parâmetro facilmente observável pelo próprio fumante ao longo do processo de tratamento.

Na literatura não existe modelo preditivo com alta sensibilidade (80,20%) e uma boa sensibilidade (70,20%) como obtido neste estudo. A acurácia do modelo teve forte valor preditivo positivo (83,70%) e um valor preditivo negativo moderado (64,90%) (Tabela 11).

Desta forma, este modelo deverá ser testado em outros cenários tratamento do tabagismo.

## **7. Limitações do Estudo**

---

Estudo de centro único. Estudo cego para usuários de vareniclina, mas aberto para usuários de bupropiona ou bupropiona e vareniclina concomitante.

Análise de eficácia de fármacos isolados ou em combinação realizada através de subgrupos.

## **8. Conclusão**

---

As principais conclusões deste estudo são:

- Os polimorfismos CHRNA4 (rs1044396) e CYP2B6 (rs2236196) não otimizaram a eficácia dos fármacos vareniclina e bupropiona, respectivamente.
- Iniciar tratamento com vareniclina e combinar bupropiona amplia realmente as chances de os fumantes pararem de fumar, reduz abandono e gastos adicionais com combinação de fármacos desnecessária, como também aumenta a adesão ao tratamento.
- Usar o delta de consumo obtido durante o tratamento (quarta semana) tem alto valor preditivo de cessação e pode nortear a conduta.





## Anexo 1. Aprovação Comitê de Ética CAPPesq – HCFMUSP



Continuação do Parecer: 5.775.865

### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador na carta datada de 17 de outubro de 2022 solicita as alterações acima e informa que o projeto finalizou a coleta de dados e no momento encontra-se na fase de análise dos dados.

Também informa que o estudo recrutou 462 participantes, sendo randomizados 361. No grupo genética foram incluídos 184 pacientes e no grupo controle 177 voluntários.

### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos apresentados atendem as normas éticas vigentes. Consta carta das solicitações, cronograma e pequeno relatório parcial.

### Recomendações:

Sem recomendações

### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Esta Comissão está de acordo com a extensão do prazo para junho de 2023, cronograma e relatório parcial apresentado.

### Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	FB_INFORMAÇÕES_BASICAS_1496298_E0.pdf	26/10/2022 10:15:15		Aceito
Outros	cronograma.doc	26/10/2022 10:13:50	Elaine Lagonegro Santana Marinho	Aceito
Outros	carta_alteracao_titulo_4341.jpg	26/10/2022 10:13:27	Elaine Lagonegro Santana Marinho	Aceito
Outros	carta_alteracao_titulo_4341.docx	26/10/2022 10:13:17	Elaine Lagonegro Santana Marinho	Aceito
Folha de Rosto	FR_troca_titulo_assinada.pdf	26/10/2022 10:13:01	Elaine Lagonegro Santana Marinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_SUBPROJETO_JULIANA_RISCA DO.docx	10/10/2019 17:57:09	Elaine Lagonegro Santana Marinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_SUBPROJETO_JULIANA_EMEN DADO.docx	10/10/2019 17:56:50	Elaine Lagonegro Santana Marinho	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
 Bairro: Cerqueira César CEP: 05.403-010  
 UF: SP Município: SAO PAULO  
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Página 02 de 05

## Anexo 2. TCLE aplicado

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**  
**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA**

#### PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: ..... SEXO: M  F

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE .....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

2. RESPONSÁVEL LEGAL .....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE:.....SEXO: M  F

DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....

ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE: .....

CEP:.....TELEFONE:DDD (.....) .....

#### DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DA PESQUISA: **“Eficácia dos marcadores genéticos na escolha do tratamento farmacológico para cessação do tabagismo com Bupropiona e vareniclina, e suas implicações na combinação das drogas: estudo randomizado, controlado”**

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Dr. Jaqueline Scholz

CARGO/FUNÇÃO: Médico Assistente, Médico Pesquisador – InCor – HCFMUSP CRM SP Nº 60.179

UNIDADE DO HC-FMUSP: Programa Ambulatorial de Tratamento Tabagismo INCOR-HCFMUSP.

2. PESQUISADOR EXECUTANTE: Dra Patricia Viviane Gaya

CARGO/FUNÇÃO: médica cardiologista pesquisadora

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	x	RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO		RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: **4 anos**

#### Convite a participação

Você está sendo convidado (a) a participar de um projeto de pesquisa. Este projeto tem como objetivos principais comparar a eficácia do uso de marcadores genéticos favoráveis ao tratamento com medicamentos antitabaco (vareniclina e bupropiona) versus a escolha do medicamento mais potente (vareniclina) e eventualmente sua associação com bupropiona

a partir de 4 semana para obtenção da cessação completa do tabagismo ou quando o escore PAF (que avalia o conforto ao tratamento) estiver menor ou igual a 20. Algumas pessoas respondem muito bem aos medicamentos antitabagismo, enquanto outras pessoas não respondem tão bem e conseqüentemente não conseguem parar de fumar. Para avaliarmos o efeito da utilização de marcadores genéticos, precisaremos de uma amostra de sangue (mesma quantidade de exames laboratoriais de rotina), assim como seu consentimento para que dados de seu prontuário médico sejam consultados. Com sua amostra sanguínea também analisaremos como está a metabolização de nicotina. Os desconfortos mais comuns que podem ocorrer com sua participação neste estudo são os mesmos de uma coleta de sangue no braço, por exemplo, leve dor no local da punção e, eventualmente, hematoma local. Este sangue será encaminhado ao Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Instituto do Coração onde será armazenado somente para a pesquisa. Sua participação é totalmente voluntária. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Pesquisador responsável é a Dra Jaqueline Scholz, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, Instituto do Coração, Bloco 2, andar 1, **Programa Ambulatorial de Tratamento Tabagismo INCOR-HCFMUSP.**, telefone (11) 2661-5592.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: [cappesq.adm@hc.fm.usp.br](mailto:cappesq.adm@hc.fm.usp.br)

Poderá também solicitar a destruição das amostras de DNA que estarão armazenadas no mesmo laboratório.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. Não haverá nenhuma despesa por parte do participante para coleta genética. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. A compra da medicação para tabagismo será feita pelo paciente. Os medicamentos usados já são comercializados no Brasil há mais de 10 anos. Benefício direto para o participante é a possibilidade de parar de fumar e ser bem monitorado durante todo o processo de 12 semanas.

Estas informações poderão auxiliar na elaboração de programas eficazes para o uso da informação genética individual em usuários de medicamentos antitabagismo.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo **“Eficácia dos marcadores genéticos na escolha do tratamento farmacológico para cessação do tabagismo com Bupropiona e vareniclina, e suas implicações na combinação das drogas: estudo randomizado, controlado”** Eu discuti com o Dr. Jaqueline Scholz e/ou com a Dra. Patrícia Viviane Gaya sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento. No entanto, a Equipe do Estudo ressalta que interromper o tratamento, e não vir as consultas reduz a taxa de sucesso no tratamento do tabagismo, diminuindo as chances reais de parar de fumar.

-----  
Assinatura do paciente/representante legal

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

-----  
Assinatura da testemunha

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

para casos de pacientes, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

-----  
Assinatura do pesquisador

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

-----  
Assinatura do pesquisador executante

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### Anexo 3. Teste de dependência a nicotina de Fagerström

#### Teste de dependência à nicotina de Fagerström

Quadro 1 - Itens e escore do Teste de Dependência à Nicotina de Fagerström (FTND): Pontos

1. Quanto tempo após acordar você fuma seu primeiro cigarro?	
(1) Dentro de 5 minutos	3
(2) Entre 6-30 minutos	2
(3) Entre 31-60 minutos	1
(4) Após 60 minutos	0
(5) Não fuma	
2. Você acha difícil não fumar em lugares proibidos, como igrejas, ônibus, etc.?	
(1) Sim	1
(0) Não	0
3. Qual cigarro do dia traz mais satisfação?	
(1) O primeiro da manhã	1
(2) Outros	0
(3) Nenhum	
4. Quantos cigarros você fuma por dia?	
(1) Menos de 10	0
(2) De 11 a 20	1
(3) De 21 a 30	2
(4) Mais de 31	3
(5) Não fuma	
5. Você fuma mais freqüentemente pela manhã?	
(1) Sim	1
(0) Não	0
6. Você fuma mesmo doente?	
(1) Sim	1
(0) Não	0

**Conclusão sobre o grau de dependência:**

0 - 2 pontos = muito baixo

3 - 4 pontos = baixo

5 pontos = médio

6 - 7 pontos = elevado

8 - 10 pontos = muito elevado

(Uma soma acima de 6 pontos indica que, provavelmente, o paciente sentirá desconforto (síndrome de abstinência) ao deixar de fumar). (13)

---

**Anexo 4. Escore de consumo situacional Issa**

1. Necessita fumar para melhorar atenção, concentração e produção?	Sim	Não
2. Necessita fumar quando esta ansioso(a),tenso(a) ou preocupado(a)?	Sim	Não
3. Necessita fumar quando esta triste ou aborrecido(a)?	Sim	Não
4. Necessita fumar quando esta tomando bebida alcoólica, após refeição ou quando está em ambientes festivos?	Sim	Não

Resultados: cada resposta "sim" equivale a 1 ponto. Até 1 ponto: baixa dependência; 2-3 pontos: moderada dependência; e 4 pontos: alta dependência.

FONTE: Issa,JS. Um novo escore para dependência a nicotina e uma nova escala de conforto do paciente durante o tratamento do tabagismo. J Bras Pneumol 38(6):761-5.

### **Anexo 5. Inventário Uso de Nicotina – (NUI)**

1. Fumou algum cigarro desde a última visita do estudo?
  
2. Usou algum outro produto contendo nicotina (por exemplo :cigarro eletrônico, adesivo de nicotina, chiclete de nicotina, spray nasal de nicotina, pastilha de nicotina, cachimbo, charutos, rapé) desde a última visita do estudo?
  
3. Fumou algum cigarro nos últimos 7 dias?
  
4. Se fumou nos últimos 7 dias, teve algum dia em que não fumou, e em caso afirmativo, quantos dias?
  
5. Fumou nos últimos 7 dias, quantos cigarros fumou por dia, em

Anexo 6. Escala de Conforto PAF - *J Bras Pneumol. 2012;38(6):761-65*

<b>Tabela 2</b> – Apresentação da Escala de Conforto de Tratamento do Programa de Assistência ao Fumante.	
1. Qual a frequência da fissura?	Pontuação
Nenhuma	3
Nem todos os dias	2
Algumas vezes ao dia	1
Muitas vezes no dia	0
2. Atualmente a intensidade de irritabilidade e raiva comparada a quando fumava é	Pontuação
Menor que quando fumava	4
Não mudou ou não tenho	3
Levemente maior	2
Moderadamente maior	1
Muito maior	0
3. Atualmente a intensidade da ansiedade e tensão comparada a quando fumava é	Pontuação
Menor que quando fumava	4
Não mudou ou não tenho	3
Levemente maior	2
Moderadamente maior	1
Muito maior	0
4. Atualmente a intensidade da impaciência e inquietação comparada a quando fumava é	Pontuação
Menor que quando fumava	4
Não mudou ou não tenho	3
Levemente maior	2
Moderadamente maior	1
Muito maior	0
5. Atualmente a presença de humor depressivo comparado a quando fumava é	Pontuação
Menor que quando fumava	4
Não mudou ou não tenho	3
Levemente maior	2
Moderadamente maior	1
Muito maior	0
6. Atualmente a intensidade da dificuldade de concentração comparada a quando fumava é	Pontuação
Menor que quando fumava	4
Não mudou ou não tenho	3
Levemente maior	2
Moderadamente maior	1
Muito maior	0
7. Atualmente a intensidade da alteração do apetite em comparação a quando fumava é	Pontuação
Inalterado	3
Aumento leve	2
Aumento moderado	1
Aumento intenso	0
Inapetente	0
8. Atualmente a intensidade da insônia comparada a quando fumava é	Pontuação
Menor que quando fumava	4
Não mudou ou não tenho	3
Levemente maior	2
Moderadamente maior	1
Muito maior	0
9. Atualmente a intensidade da sonolência diurna comparada a quando fumava é	Pontuação
Menor que quando fumava	4
Não mudou ou não tenho	3
Levemente maior	2
Moderadamente maior	1
Muito maior	0
10. Atualmente a intensidade da dor de cabeça comparada a quando fumava é	Pontuação
Menor que quando fumava	4
Não mudou ou não tenho	3
Levemente maior	2
Moderadamente maior	1
Muito maior	0

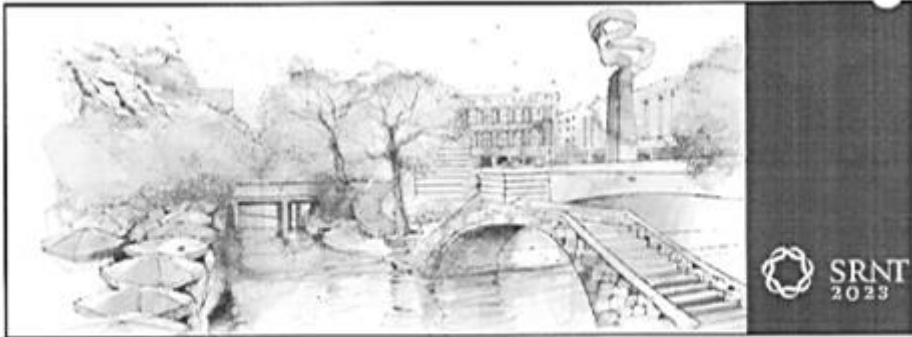


**Anexo 7. Certificado da apresentação do Poster com dados da Tese no Congresso SRNT 2023, em San Antônio, Texas – EUA em março de 2023**





## Anexo 8. Apresentação do resumo do pôster (abstract) em inglês no Congresso da SRNT 2023



[Print this Page for Your Records](#) [Close Window](#)

**Control/Tracking Number:** 2023-IBR-1527-SRNT  
**Activity:** Rapid Response Abstract  
**Current Date/Time:** 12/19/2022 11:56:31 AM

**EFFICACY OF GENETIC MARKERS IN CHOOSING A PHARMACOLOGICAL TREATMENT FOR SMOKING CESSATION WITH BUPROPION AND VARENICLINE, AND ITS IMPLICATIONS FOR COMBINING DRUGS: RANDOMIZED CONTROL STUDY - THE GENTSMOKING TRIAL**

**Author Block:** Patrícia V. Gaya, MD, Iana de Moraes, Bianca Belline, MD, Larissa G. Galas, Tania Abe, Jaqueline Scholz, Instituto do Coração -HCFMUSP, São Paulo, Brazil.

**Abstract:**

Smoking cessation remains the best strategy to reduce morbimortality related to smoking. Our team has published two articles regarding genetic markers as related to better outcomes in treatment with bupropion and varenicline. The objective of this trial was to test if using genetic favorable markers to choose smoking cessation drug treatment could be better than using powerful smoking cessation drug (varenicline) to start treatment. Also, if this strategy could impact in necessity of combining drug for achieving smoking cessation after 4 weeks of starting treatment if monotherapy had failed **Methods:** Partial blinded randomized control trial conducted from November 2017 to March 2022, in single center in São Paulo, Brazil. The total 361 participants who smoked 5 cigarettes/day, or more were randomized. All participants received smoking cessation counselling and were randomized to genetic group or control group, 1:1. The genetic group (n=184) started treatment with bupropion if the genotype AA for CYP2B6 (rs227934) was present, if not, started with varenicline if genotype CT or TT for CHRNA4(rs1044396) was present, or if had not favorable to neither, started with both drugs. The control group (n=177) started with varenicline, independent of genetic markers. The drug treatment was for 12 weeks. The first endpoint was abstinence rate at week 4 and week 12, confirmed with carbon monoxide in exhaled air. In participants who did not achieve complete abstinence at week 4, we add another drug, so if participants were using varenicline 2mg/day we added bupropion 150mg/day, if was using bupropion 300 mg/day we added varenicline 2 mg/day and reduced bupropion to 150mg/day. **Results:** There was no difference between groups related to demographic, nicotine dependence clinical and psychiatric characteristics (p>0.05). The abstinence rates in genetic group were 30.4% (Confident interval CI 95% 23 -37 versus 42.9% (CI 95% 36- 64) in control group, p=0.01 at week 4. The strategy to add another smoking cessation drug when monotherapy had failed increase smoking cessation rates in both groups but kept still superior in control group 74% (CI 95% 67-80 vs 52% (CI 95% 49-64), p=0.01 at week 12. There was no difference in abstinence rate between who added the other drug during treatment or started with both since the beginning (p=0.72). However, the odds ratio to interrupt treatment when started with bupropion was 3.54 (CI 95% 1.98 -6.3) higher than started with varenicline (p<0.001), independent of polymorphism. **Conclusion:** The best strategy to increase smoking cessation rates is start treatment with the powerful drug (varenicline) and add bupropion in smokers that do not achieve complete abstinence after 4 weeks of starting treatment. The use of polymorphism CYP2B6 (rs227934) related to bupropion or CHRNA4(rs1044396) related to varenicline did not interfere in abstinence rates.

**Topic (Complete):** Clinical  
**Study/Format Type (Complete):**  
**Abstract Study Type:** Study Type: Clinical Trial  
**Format Type:** Paper or Poster

**Are you or the presenting author (if different) planning to attend the SRNT 2023 Meeting in person?:** Yes

**Keyword (Complete):** Cessation ; Genetic

## **10. Referências**

---

1 WHO [homepage na internet]. ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics [acesso em 1 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://icdcdn.who.int/icd11referenceguide/en/html/index.html>

2 Global Burden of Disease [database]. Institute of Health Metrics. Washington, DC; 2019. [acesso em 1 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.healthdata.org/gbd/2019>

3 Drove J. Atlas Tobacco. 7th ed. Chicago: Vital Strategies; 2022 [acesso em 1 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://tobaccoatlas.org>

4 Pinto M, Bardach A, Palacios A, Biz A, Alcatraz A, Rodriguez B, et al. Carga de doença atribuível ao uso do tabaco no Brasil e potencial impacto do aumento de preços por meio de impostos [documento técnico, IECS N° 21]. Buenos Aires: Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria; 2017. Disponível em: [www.iecs.org.ar/tabaco](http://www.iecs.org.ar/tabaco)

5 WHO [homepage na internet]. Report on global tobacco epidemic: Monitoring tobacco use and prevention policies, 2017. [acesso em 4 de fevereiro de 2022]. Disponível em <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255874/9789241512824-eng.pdf;jsessionid=B1FF7AA363B89DFE981715FF3DEC0019?sequence=1>

6 INCA – Instituto Nacional de Câncer [homepage na internet]. Observatório de Saúde [acesso em 1 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/gestor-e-profissional-de-saude/observatorio-da-politica-nacional-de-controle-do-tabaco/dados-e-numeros-do-tabagismo/prevalencia-do-tabagismo>

7 VIGITEL BRASIL 2021 – Vigilância de fatores e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico [on-line]. 1a ed. Brasília; 2022 [acesso em 1 de

fevereiro de 2023]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/publicacoes-svs/vigitel/vigitel-brasil-2021-estimativas-sobre-frequencia-e-distribuicao-sociodemografica-de-fatores-de-risco-e-protecao-para-doencas-cronicas/#:~:text=%E2%80%9320Bras%C3%ADlia%3A%20Minist%C3%A9rio%20da%20Sa%C3%BAde%2C,5993%2D195%2D8%201>

8 U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014.

9 . World Health Organization [homepage na internet]. Economics of Tobacco Toolkit: Assessment of the Economic Costs of Smoking; 2011 [acesso em 4 de fevereiro de 2023]. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44596/1/9789241501576\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44596/1/9789241501576_eng.pdf)

10 Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004; 328(7455):1519. doi: [10.1136/bmj.38142.554479.AE](https://doi.org/10.1136/bmj.38142.554479.AE)

11 Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *New England Journal of Medicine*. 2013; 368 (4):341–50. doi: [10.1056/NEJMsa1211128](https://doi.org/10.1056/NEJMsa1211128)

12 Women and Smoking: A Report of the Surgeon General [homepage na internet]. Disponível em: <https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5112a4.htm>

- 
- 13 Jairam Pim, de Jong PA, Mali WP, Isgum I, de Koning HJ, van der Aalst C, et al. Impact of cardiovascular calcifications on the detrimental effect of continued smoking on cardiovascular risk in male lung cancer screening participants. *PLoS One*. 2013;8(6): e66484. doi: [10.1371/journal.pone.0066484](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0066484)
- 14 Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125(1): e2-e220. doi: [10.1161/CIR.0b013e31823ac046](https://doi.org/10.1161/CIR.0b013e31823ac046)
- 15 Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2019; 140(11): e596-e646. doi: [10.1161/CIR.0000000000000678](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000678)
- 16 Schultz W. Multiple reward signals in the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2000;1(3):199-207. doi: [10.1038/35044563](https://doi.org/10.1038/35044563)
- 17 Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35(1):217-38. doi: 10.1038/npp.2009.110
- 18 Martin-Soelch C. Neuroadaptive changes associated with smoking: structural and functional neural changes in nicotine dependence. *Brain Sci*. 2013;3(1):159-176. doi: [10.3390/brainsci3010159](https://doi.org/10.3390/brainsci3010159)
- 19 Boening JA. Neurobiology of an addiction memory. *J Neural Transm (Vienna)*.2001;108(6):755-765. doi: [10.1007/s007020170050](https://doi.org/10.1007/s007020170050)
- 20 Robbins TW, Everitt BJ. Limbic-striatal memory systems and drug addiction. *Neurobiol Learn Mem*. 2002; 78(3):625-36. doi: [10.1006/nlme.2002.4103](https://doi.org/10.1006/nlme.2002.4103)

- 
- 21 Luo YX, Xue YX, Shen HW, Lu L. Role of amygdala in drug memory. *Neurobiol Learn Mem.* 2013; 105:159-73. doi: [10.1016/j.nlm.2013.06.017](https://doi.org/10.1016/j.nlm.2013.06.017)
- 22 Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service. May 2008.
- 23 Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Tabagismo [on-line]. [acesso em 2 de fevereiro de 2023]. Disponível em [https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2020/pcdt\\_tabagismo.pdf](https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt/arquivos/2020/pcdt_tabagismo.pdf)
- 24 Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D, et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet.* 2016; 387(10037):2507-20. doi: [10.1016/S0140-6736\(16\)30272-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30272-0)
- 25 Mills EJ, Thorlund K, Eapen S, Wu P, Prochaska JJ. Cardiovascular events associated with smoking cessation pharmacotherapies: a network meta-analysis. *Circulation.* 2014; 129:28–41. doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003961](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.003961)
- 26 Benowitz N, Pipe A, West R, Hays T, Tonstad S, McRae T, et al. Cardiovascular Safety of Varenicline, Bupropion, and Nicotine Patch in Smokers. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2018;178(5):622-631. doi: [10.1001/jamainternmed.2018.0397](https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.0397)
- 27 Issa JS, Abe TO, Moura S, Santos PC, Pereira AC. Effectiveness of coadministration of varenicline, bupropion, and serotonin reuptake inhibitors in a

---

smoking cessation program in the real-life setting. *Nicotine Tob Res.* 2013;15(6):1146-1150. doi:[10.1093/ntr/nts230](https://doi.org/10.1093/ntr/nts230)

28 Scholz J, Portela LD, Abe TMO, Gaya PV, Santos V, Ferreira C, et al. Cost-effectiveness analysis of smoking-cessation treatment using electronic medical records in a cardiovascular hospital. *Clinical Trials and Regulatory Science in Cardiology.* 2016; 14:1-3. doi: [10.1016/j.ctrsc.2016.01.006](https://doi.org/10.1016/j.ctrsc.2016.01.006)

29 Ho MK, Goldman D, Heinz A, Kaprio J, Kreek MJ, Li MD, et al. Breaking barriers in the genomics and pharmacogenetics of drug addiction. *Clin Pharmacol Ther.* 2010; 88(6):779-91. doi: [10.1038/clpt.2010.175](https://doi.org/10.1038/clpt.2010.175)

30 Saccone SF, Hinrichs AL, Saccone NL, Chase GA, Konvicka K, Madden PA, et al. Cholinergic nicotinic receptor genes implicated in a nicotine dependence association study targeting 348 candidate genes with 3713 SNPs. *Hum Mol Genet.* 2007;16(1):36–49. doi: [10.1093/hmg/ddl438](https://doi.org/10.1093/hmg/ddl438)

31 Ho MK, Tyndale RF. Overview of the pharmacogenomics of cigarette smoking. *Pharmacogenomics J.* 2007;7(2):81–98. doi: [10.1038/sj.tpj.6500436](https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500436)

32 Hiroi N, Scott D. Constitutional mechanisms of vulnerability and resilience to nicotine dependence. *Mol Psychiatry.* 2009;14(7):653–67.

33 Broms U, Silventoinen K, Madden PA, Heath AC, Kaprio J. Genetic architecture of smoking behavior: a study of Finnish adult twins. *Twin Res Hum Genet.* 2006; 9:64–72. doi: [10.1375/twin.9.1.64](https://doi.org/10.1375/twin.9.1.64)

34 Breitling LP, Dahmen N, Mittelstrass K, Rujescu D, Gallinat J, Fehr C, et al. Association of nicotinic acetylcholine receptor subunit alpha 4 polymorphisms with nicotine dependence in 5500 Germans. *Pharmacogenomics J.* 2009; 9:219–224. doi: [10.1038/tpj.2009.6](https://doi.org/10.1038/tpj.2009.6)

---

35 Uhl GR, Drgon T, Johnson C, Ramoni MF, Behm FM, Rose JE. Genome-wide association for smoking cessation success in a trial of precession nicotine replacement. *Mol Med*. 2010; 16(11-12):513–526.

doi: [10.2119/molmed.2010.00052](https://doi.org/10.2119/molmed.2010.00052)

36 Chu CJ, Yang YC, Wei JX, Zhang L. Association of nicotinic acetylcholine receptor subunit alpha-4 polymorphisms with smoking behaviors in Chinese male smokers. *Chin Med J (Engl.)*. 2011; 124:1634–1638.

37 Conti DV, Lee W, Li D, Liu J, Van Den Berg D, Thomas PD, et al. Nicotinic acetylcholine receptor beta2 subunit gene implicated in a systems-based candidate gene study of smoking cessation. *Hum Mol Genet*. 2008; 17:2834–2848. doi: [10.1093/hmg/ddn181](https://doi.org/10.1093/hmg/ddn181)

38 Ehringer MA, Clegg HV, Collins AC, Corley RP, Crowley T, Hewitt JK, et al. Association of the neuronal nicotinic receptor beta2 subunit gene (CHRNA2) with subjective responses to alcohol and nicotine. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007; 144B:596–604. doi: [10.1002/ajmg.b.30464](https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30464)

39 Etter JF, Hoda JC, Perroud N, Munafò M, Buresi C, Duret C, et al. Association of genes coding for the alpha-4, alpha-5, beta-2 and beta-3 subunits of nicotinic receptors with cigarette smoking and nicotine dependence. *Addict Behav*. 2009; 34: 772–775. doi: [10.1016/j.addbeh.2009.05.010](https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2009.05.010)

40 Faucette SR, Hawke RL, Lecluyse EL, Shord SS, Yan B, Laethem RM, et al. Validation of bupropion hydroxylation as a selective marker of human cytochrome P450 CYP2B6 catalytic activity. *Drug Metab Dispos*. 2000; 28(10):1222-1230

41 Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, Wirtz MC, Arnold EP, Huang J, et al. Varenicline: an alpha4beta2 nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *J Med Chem*. 2005; 48:3474–3477. doi: [10.1021/jm050069n](https://doi.org/10.1021/jm050069n)



- 
- 42 Rocha Santos J, Tomaz PR, Issa JS, Abe TO, Krieger JE, Pereira AC, et al. CHRNA4 rs1044396 is associated with smoking cessation in varenicline therapy. *Front Genet.* 2015; 6:46.
- 43 Tomaz PR, Santos JR, Issa JS, Abe TO, Gaya PV, Krieger JE, et al. CYP2B6 rs2279343 polymorphism is associated with smoking cessation success in bupropion therapy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2015;71(9):1067-73. doi: [10.1007/s00228-015-1896-x](https://doi.org/10.1007/s00228-015-1896-x)
- 44 Collins FS, Varmus H. A new initiative on precision medicine. *N Engl J Med.* 2015;372(9):793–795. doi: [10.1056/NEJMp1500523](https://doi.org/10.1056/NEJMp1500523)
- 45 NIH [homepage na internet]. Precision Medicine Initiative [acesso em 2 de fevereiro de 2023]. Disponível em: <http://www.nih.gov/precisionmedicine/>
- 46 Etter JF. Cytisine for smoking cessation: a literature review and a meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2006;166(15):1553-9. doi: [10.1001/archinte](https://doi.org/10.1001/archinte)
- 47 Foulds J. The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotine dependence: varenicline. *Int J Clin Pract.* 2006; 60(5):571-576. doi: [10.1111/j.1368-5031](https://doi.org/10.1111/j.1368-5031)
- 48 Obach RS, Reed-Hagen AE, Krueger SS, Obach BJ, O'Connell TN, Zandi KS, et al. Metabolism and disposition of varenicline, a selective  $\alpha 4\beta 2$  acetylcholine receptor partial agonist, in vivo and in vitro. *Drug Metab Dispos.* 2006; 34:121-30. doi: [10.1124/dmd.105.006767](https://doi.org/10.1124/dmd.105.006767)
- 49 Faessel HM, Gibbs MA, Clark DJ, Rohrbacher K, Stolar M, Burstein AH. Multiple-dose pharmacokinetics of the selective nicotinic receptor partial agonist, varenicline, in healthy smokers. *J Clin Pharmacol.* 2006; 46:1439-48. doi: [10.1177/0091270006292624](https://doi.org/10.1177/0091270006292624)

---

50 Holm KJ, Spencer CM. Bupropion: a review of its use in the management of smoking cessation. *Drugs*. 2000; 59(4):1007-24. doi:[10.2165/00003495-200059040-00019](https://doi.org/10.2165/00003495-200059040-00019)

51 Balfour DJ. The pharmacology underlying pharmacotherapy for tobacco dependence: a focus on bupropion. *Int J Clin Pract*. 2001;55(1):53-7.

52 Jorenby D. Clinical efficacy of bupropion in the management of smoking cessation. *Drugs*. 2002; 62(Suppl 2):25-35.

53 David SP, Brown RA, Papandonatos GD, Kahler CW, Lloyd-Richardson EE, Munafo MR, et al. Pharmacogenetic clinical trial of sustained-release bupropion for smoking cessation. *Nicotine Tob Res*. 2007;9(8):821-833. doi: [10.2165/00003495-200262002-00003](https://doi.org/10.2165/00003495-200262002-00003)

54 Barua RS, Rigotti NA, Benowitz NL, Cummings KM, Jazayeri MA, Morris PB, et al. 2018 ACC expert consensus decision pathway on tobacco cessation treatment: a report of the American College of Cardiology task force on clinical expert consensus documents. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(25):3332-3365. doi: [10.1016/j.jacc.2018.10.027](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.10.027)

55 Ebbert JO, Hatsukami DK, Croghan IT, Schroeder DR, Allen SS, Hays JT, et al. Combination varenicline and bupropion SR for tobacco-dependence treatment in cigarette smokers: a randomized trial. *JAMA*. 2014; 311(2):155-63. doi: [10.1001/jama.2013.283185](https://doi.org/10.1001/jama.2013.283185)

56 Rose JE, Behm FM. Combination treatment with varenicline and bupropion in an adaptive smoking cessation paradigm. *Am J Psychiatry*. 2014; 171(11):1199-205. doi: [10.1176/appi.ajp.2014.13050595](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13050595)

---

57 Leone FT, Zhang Y, Evers-Casey S, Evins AE, Eakin MN, Fathi J, et al. Initiating Pharmacologic Treatment in Tobacco-Dependent Adults. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jul 15;202(2): e5-e31. doi: [10.1164/rccm.202005-1982ST](https://doi.org/10.1164/rccm.202005-1982ST)

58 Schroeder SA. New evidence that cigarette smoking remains the most important health hazard. *N Engl J Med*. 2013; 368(4):389–390.  
doi: [10.1056/NEJMe1213751](https://doi.org/10.1056/NEJMe1213751)

59 Chen LS, Zawertailo L, Piasecki TM, Kaprio J, Foreman M, Elliott HR, et al. Genetics and Treatment Workgroup of the Society for Research on Nicotine and Tobacco (SRNT). Leveraging Genomic Data in Smoking Cessation Trials in the Era of Precision Medicine: Why and How. *Nicotine Tob Res*. 2018; 6:20(4):414-424. doi: [10.1093/ntr/ntx097](https://doi.org/10.1093/ntr/ntx097)

60 Fagerstrom KO, Heatherton TF, Kozlowski LT. Nicotine addiction and its assessment. *Ear Nose Throat J*. 1990; 69(11):763-76542.

61 Issa JS. A new nicotine dependence score and a new scale assessing patient comfort during smoking cessation treatment. *J Bras Pneumol*. 2012;38(6):761-765. doi: [10.1590/s1806-37132012000600012](https://doi.org/10.1590/s1806-37132012000600012)

62 Lang T, Klein K, Fischer J, Nussler AK, Neuhaus P, Hofmann U, et al. Extensive genetic polymorphism in the human CYP2B6 gene with impact on expression and function in human liver. *Pharmacogenetics*. 2001;11(5):399-415.  
doi: [10.1097/00008571-200107000-00004](https://doi.org/10.1097/00008571-200107000-00004)

63 Scholz JR, Abe TO, Gaya PV, Bellini B, de Moraes IRA, Santos JR, et al. Cue restricted smoking increases quit rates with varenicline. *Tob Prev Cessat*. 2021; 7:33. doi: [10.18332/tpc/133570](https://doi.org/10.18332/tpc/133570)

---

64 Issa JS, Abe TM, Pereira AC, Megid MC, Shimabukuro CE, Valentin LS, et al. The effect of Sao Paulo's smoke-free legislation on carbon monoxide concentration in hospitality venues and their workers. *Tob Control*. 2011; 20(2):156-62. doi: [10.1136/tc.2010.037614](https://doi.org/10.1136/tc.2010.037614)

65 Calculadora Equilíbrio de Hardy – Weinberg [on-line]. [acesso em 01 novembro 2022].

Disponível em

[https://www.researchgate.net/profile/Khalid\\_Hassan10/post/Does\\_anyone\\_know\\_how\\_to\\_calculate\\_Hardy\\_Weinberg\\_Equilibrium\\_for\\_14\\_different\\_alleles/attachment/59d64ad979197b80779a50fd/AS:477303651213312@1490809466020/download/Court+lab+HW+calculator+important.xls](https://www.researchgate.net/profile/Khalid_Hassan10/post/Does_anyone_know_how_to_calculate_Hardy_Weinberg_Equilibrium_for_14_different_alleles/attachment/59d64ad979197b80779a50fd/AS:477303651213312@1490809466020/download/Court+lab+HW+calculator+important.xls)

66 Panagiotou OA, Schuit E, Munafò MR, Bennett DA, Bergen AW, David SP. Smoking Cessation Pharmacotherapy Based on Genetically-Informed Biomarkers: What is the Evidence? *Nicotine Tob Res*. 2019; 21(9):1289-1293. doi: [10.1093/ntr/ntz009](https://doi.org/10.1093/ntr/ntz009)

67 Howes S, Hartmann-Boyce J, Livingstone-Banks J, Hong B, Lindson N. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 4(4):CD000031. doi: [10.1002/14651858.CD000031.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000031.pub5)

68 Cinciripini PM, Robinson JD, Karam-Hage M, Minnix JA, Lam C, Versace F, et al. Effects of varenicline and bupropion sustained-release use plus intensive smoking cessation counseling on prolonged abstinence from smoking and on depression, negative affect, and other symptoms of nicotine withdrawal. *JAMA Psychiatry*. 2013; 70(5):522-33. doi: [10.1001/jamapsychiatry.2013.678](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.678)

69 Vangeli E, Stapleton J, Smit ES, Borland R, West R. Predictors of attempts to stop smoking and their success in adult general population samples: a systematic

---

review. *Addiction*. 2011;106(12):2110–2121. doi: [10.1111/j.1360-0443.2011.03565.x](https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2011.03565.x)

70 Lindson N, Thompson TP, Ferrey A, Lambert JD, Aveyard P. Motivational interviewing for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;(7):CD006936. doi: [10.1002/14651858.CD006936.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006936.pub4)

71 Siegel SD, Lerman C, Flitter A, Schnoll RA. The Use of the Nicotine Metabolite Ratio as a Biomarker to Personalize Smoking Cessation Treatment: Current Evidence and Future Directions. *Cancer Prev Res*. 2020; 13(3):261-272. doi: [10.1158/1940-6207](https://doi.org/10.1158/1940-6207)

72 West O, Hajek P, McRobbie H. Systematic review of the relationship between the 3-hydroxycotinine/cotinine ratio and cigarette dependence. *Psychopharmacology*. 2011; 218(2):313-22. doi: [10.1007/s00213-011-2341-1](https://doi.org/10.1007/s00213-011-2341-1)

73 Tanner JA, Tyndale R. Variation in CYP2A6 activity and personalized medicine. *Pers. Med* 2017; 7:18. doi: [10.3390/jpm7040018](https://doi.org/10.3390/jpm7040018). PMID: 29194389

74 Allenby CE, Boylan KA, Lerman C, Falcone M. Precision medicine for tobacco dependence: Development and validation of the nicotine metabolite ratio. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2016; 11, 471-483. doi:[10.1007/s11481-016-9656-y](https://doi.org/10.1007/s11481-016-9656-y)

75 C Carpenter MJ, Ford ME, Cartmell K, Alberg AJ. Misperceptions of nicotine replacement therapy within racially and ethnically diverse smokers. *J Natl Med Assoc*. 2011; 103:885–896. doi: [10.1016/s0027-9684\(15\)30444-2](https://doi.org/10.1016/s0027-9684(15)30444-2)

76 Tomaz PRX, Gonçalves TS, Santos JR, Scholz J, Abe TO, Gaya PV, et al. Evaluation of the nicotine metabolite ratio in smoking patients treated with varenicline and bupropion. *Front Pharmacol*. 2022; 13:900112. doi: [10.3389/fphar.2022.900112](https://doi.org/10.3389/fphar.2022.900112)

77 Verplaetse TL, Peltier MR, Roberts W, Moore KE, Pittman BP, McKee SA, et al. Associations between nicotine metabolite ratio and gender with transitions in cigarette smoking status and E-cigarette use: Findings across waves 1 and 2 of the population assessment of tobacco and health (PATH) study. *Nicotine Tob Res.* 2020; 22(8): 1316-1321. doi:[10.1093/NTR/NTAA022](https://doi.org/10.1093/NTR/NTAA022)

78 Vogel EA, Benowitz NL, Skan J, Schnellbaecher M, Prochaska JJ. Correlates of the nicotine metabolite ratio in Alaska Native people who smoke cigarettes. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2021; 30, 359–364. doi: [10.1037/PHA0000461](https://doi.org/10.1037/PHA0000461)

79 Lerman C, Tyndale R, Patterson F, Wileyto EP, Shields PG, Pinto A, et al. Nicotine metabolite ratio predicts efficacy of transdermal nicotine for smoking cessation. *Clin Pharmacol Ther.* 2006; 79 (6): 600-608.  
doi: [10.1016/J.CLPT.2006.02.006](https://doi.org/10.1016/J.CLPT.2006.02.006)

80 Shahab L, Bauld L, McNeill A, Tyndale RF. Does the nicotine metabolite ratio moderate smoking cessation treatment outcomes in real-world settings? A prospective study. *Addict. (Abingdon, Engl.)* 2019; 114 (2):304-314. doi: [10.1111/ADD.14450](https://doi.org/10.1111/ADD.14450)