

Efetividade da Bupropiona no Tratamento de Pacientes Tabagistas com Doença Cardiovascular

Effectiveness of Sustained-Release Bupropion in the Treatment of Smoker Patients with Cardiovascular Disease

Jaqueline Scholz Issa, Glória Heloíse Perez, Jayme Diamant, Angela Giuliana Zavattieri, Kátia Ulrich de Oliveira

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas – FMUSP – São Paulo, SP

Resumo

Objetivos: Avaliar a efetividade e a tolerabilidade da bupropiona no tratamento de fumantes com doenças cardiovasculares atendidos em rotina de tratamento ambulatorial do tabagismo, e analisar as variáveis preditoras de sucesso ou fracasso.

Métodos: A bupropiona foi prescrita de forma exclusiva para tratamento do tabagismo em 100 pacientes cardiopatas durante 12 semanas. O seguimento foi de 52 semanas. As variáveis estudadas foram sexo, idade, número de cigarros, concentração de monóxido de carbono, escala de dependência de nicotina, escala de depressão, escala de ansiedade, consumo de álcool, número de diagnósticos adicionais ao tabagismo, eventos adversos, e consumo de medicamentos concomitantes à bupropiona.

Resultados: A taxa de sucesso depois de 12 semanas foi de 50% e depois de 52 semanas, de 25%. A análise de regressão logística revelou que o envelhecimento foi positivamente associado ao sucesso e que o agravamento da condição clínica, observado pelo maior número de diagnósticos associados ao tabagismo, foi negativamente associado ao sucesso.

Conclusão: A bupropiona mostrou-se segura e com boa efetividade no tratamento de fumantes portadores de doenças cardiovasculares, especialmente durante a fase de uso (semana 12).

Palavras-chave: Bupropiona, tabagismo / tratamento, doenças cardiovasculares.

Summary

Objectives: To evaluate the effectiveness of and tolerability to sustained-release bupropion, in smokers with cardiovascular diseases treated in a smoking cessation service, as well as to investigate variables predictive of success or failure in smoking cessation.

Methods: Sustained-release bupropion was prescribed to 100 current smokers with cardiovascular disease for 12 weeks. Patients were followed for 52 weeks. The variables studied were gender, age, number of cigarettes, exhaled carbon monoxide, nicotine dependence (Fagerstrom Tolerance Questionnaire), depression (Beck Depression Inventory), anxiety (State-Trait Anxiety Inventory), alcohol consumption (Alcohol Use Disorders Identification Test), number of diagnoses other than smoking, adverse events, and use of medications concomitantly with sustained-release bupropion.

Results: Abstinence rate was 50% at week 12 and 25% at week 52. The logistic regression analysis showed that ageing was positively associated with success, whereas the worsening of the condition, as verified by the presence of a higher number of other health conditions associated with smoking, was negatively associated with success.

Conclusion: We conclude that the prescription of bupropion for smokers with cardiovascular diseases proved to be safe and effective, especially during the treatment period (week 12).

Key words: Bupropion; smoking / treatment; cardiovascular diseases.

Introdução

Interromper o tabagismo de pacientes com doença cardiovascular aterosclerótica é desafio da maior grandeza. Apesar da redução de 50% da morbidade e da mortalidade por doença cardiovascular após a cessação do tabagismo¹, parte dessa população apresenta dificuldade em parar de fumar. Encontrar métodos para auxiliar fumantes cardiopatas

a abandonar o vício passa a ser necessidade estratégica na terapêutica da cardiopatia. A bupropiona, por apresentar eficácia comprovada quando comparada à terapia de reposição de nicotina² e ao placebo³, é utilizada como medicamento de primeira linha no tratamento do tabagismo desde 2001⁴.

Objetivo

O objetivo principal foi avaliar a eficácia da bupropiona na interrupção do tabagismo em fumantes portadores de doenças cardiovasculares atendidos em rotina de tratamento

Correspondência: Jaqueline Scholz Issa •

R. Dr. Estevam de Almeida, 74/64 – 05014-010 – São Paulo, SP

E-mail: jissa@cardiol.br

Artigo recebido em 07/06/06; revisado recebido em 20/07/06;

aceito em 14/09/06.

ambulatorial do tabagismo. O objetivo secundário foi observar a tolerabilidade do produto, considerando que essa população utiliza rotineiramente vários medicamentos de uso contínuo. Adicionalmente, procurou-se pesquisar possíveis variáveis preditoras de sucesso na interrupção do tabagismo ou relacionadas a recaídas.

Métodos

A bupropiona foi prescrita como tratamento farmacológico exclusivo do tabagismo em 100 fumantes portadores de doenças cardiovasculares, atendidos rotineiramente no ambulatório, com idade entre 24 e 75 anos, sendo 40 mulheres e 60 homens.

Os critérios de exclusão foram: antecedente de convulsão; anorexia; bulimia; acidente vascular cerebral com seqüela; neurocirurgia prévia; traumatismo craniano; alcoolismo; diabetes melito descompensado; insuficiência hepática; uso de inibidores da monoamina oxidase; uso de bupropiona; e uso de qualquer outro tratamento do tabagismo.

Experimento - Após assinatura do termo de consentimento, os pacientes foram avaliados clinicamente, tendo sido determinada a concentração de monóxido de carbono no ar expirado por meio do equipamento *Smokerlyser (Bedfont Instruments)*. O tratamento de interrupção do tabagismo fundamentou-se na prescrição de bupropiona por 12 semanas e no acompanhamento médico. A orientação foi para que os pacientes fizessem uso de um comprimido de 150 mg por três dias, e após o quarto dia acrescentava-se um comprimido de 150 mg cerca de oito horas após a ingestão do primeiro. Essa dose deveria ser mantida até a semana 12. Os pacientes foram orientados a parar de fumar no oitavo dia após o início da medicação e a não consumir bebidas alcoólicas enquanto estivessem em uso da mesma.

O *Fagerstrom Tolerance Questionnaire*⁵ foi usado para avaliar a dependência de nicotina. O escore total varia de 0 a 10, em que escores ≥ 6 indicam dependência de nicotina. A depressão foi avaliada por meio do Inventário de Depressão de Beck (BDI)^{6,7}. Trata-se de escala com 21 itens, com escores de resposta variando de 0 a 63, que avalia a presença e a gravidade de sintomas depressivos. Utilizou-se critério de ponto de corte proposto pelo *Center for Cognitive Therapy*, segundo o qual escore ≥ 10 é considerado positivo para diagnóstico de humor deprimido. O Inventário de Ansiedade (IDATE) foi utilizado para avaliação de ansiedade traço e ansiedade estado^{8,9}. Esse inventário é composto de duas escalas com 20 itens cada. Uma delas avalia o estado de ansiedade, caracterizado pela percepção subjetiva de sentimentos de tensão e apreensão acompanhados de reações do sistema nervoso autônomo em um momento particular. A ansiedade traço, avaliada pela outra escala, diz respeito à tendência relativamente estável de perceber as situações como ameaçadoras e de reagir a elas com estado de ansiedade. O consumo de álcool, avaliado por meio do *Alcohol Use Disorder Identification Test (AUDIT)*¹⁰ na versão traduzida por Figlie e cols.¹¹, é um questionário composto de 10 itens, que avalia o consumo, o abuso e a dependência de álcool. Os escores variam de 0 (sem uso) a 40, em que escores ≥ 8 indicam abuso ou dependência de álcool. Todos os questionários foram aplicados na consulta de admissão.

Foram realizadas consultas de avaliação do tratamento nas semanas 3, 8, 12, 24 e 52. A condição de estar ou não fumando foi relatada pelo paciente e confirmada pela determinação da concentração de monóxido de carbono no ar expirado. Foram analisadas a presença de eventos adversos relatados durante o uso da bupropiona, como também a evolução clínica ao longo das 52 semanas de avaliação dos pacientes.

Análise estatística - Os pacientes foram classificados em dois grupos, de acordo com o objetivo principal (parar de fumar): grupo sucesso e grupo fracasso. A avaliação foi realizada em dois momentos: na semana 12 e na semana 52. A avaliação na semana 52 objetivou encontrar variáveis relacionadas à recaída, excluindo-se dessa análise os pacientes que já haviam fracassado com a bupropiona na semana 12.

As variáveis estudadas foram: sexo, idade, consumo diário de cigarros, concentração de monóxido de carbono no ar expirado, escore de dependência à nicotina, consumo de álcool, consumo de medicamentos de uso contínuo, número de diagnósticos adicionais ao tabagismo (co-morbidades), eventos adversos relacionados ao uso da bupropiona, depressão, e ansiedade traço e ansiedade estado. Foram utilizados, na análise univariada, os testes do qui quadrado ou de Fisher, para variáveis categóricas, e os testes *t* de Student ou de Mann-Whitney para variáveis contínuas com ou sem distribuição normal, respectivamente. A análise multivariada foi realizada por meio do modelo de regressão logística. O método *forward* foi adotado para a seleção das variáveis explicativas. Valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo. O tratamento estatístico foi realizado utilizando-se o SPSS para Windows, versão 10.0.

Resultados

Os diagnósticos clínicos mais freqüentes foram: doença arterial coronária, hipertensão arterial e dislipidemia (fig. 1).

A taxa de sucesso na interrupção do tabagismo foi de 50% na semana 12 e de 25% na semana 52 (fig. 2).

A análise univariada na semana 12 revelou diferenças significativas entre os pacientes do grupo sucesso e do grupo fracasso, com relação ao número de co-morbidades clínicas e ao número de eventos adversos (tab. 1).

A comparação das taxas de sucesso entre homens e mulheres revelou diferença significativa (fig. 3), despertando interesse para a comparação entre os gêneros. Houve diferenças significativas entre homens e mulheres relativas a idade, co-morbidades, consumo de medicamentos, presença de eventos adversos, escores de depressão e de ansiedade, e consumo de álcool. As mulheres eram mais jovens, mais depressivas e ansiosas, com menos co-morbidades clínicas, e consumiam menos medicamentos e bebidas alcoólicas que os homens. Referiram, porém, maior número de eventos adversos que os homens (tab. 2).

Foi realizada análise de regressão logística, incluindo no modelo as variáveis sexo, idade, consumo de álcool, efeitos colaterais, co-morbidades, BDI e escores de ansiedade traço e de ansiedade estado. A idade apresentou associação positiva com sucesso e as co-morbidades, associação negativa (tab 3). Isso significa que os pacientes mais idosos e menos doentes

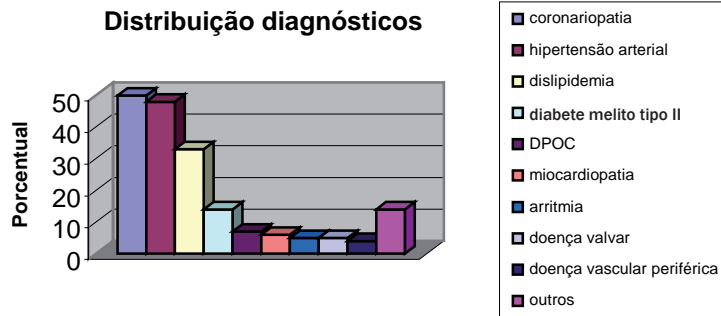


Fig. 1 - Frequência de distribuição de diagnósticos na população estudada.

Prevalência de tabagismo nas semanas 12 e 52 de seguimento

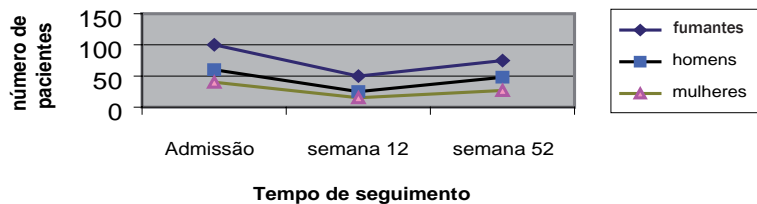


Fig. 2 - Prevalência de tabagismo nas semanas 12 e 52 de seguimento.

Tabela 1 - Comparação entre os grupos sucesso e fracasso na semana 12 de tratamento com bupropiona por meio de análise univariada

| Variável | Grupo sucesso (n = 50) | Grupo fracasso (n = 50) | Valor de p |
|---|------------------------|-------------------------|------------|
| Idade (anos) | 52,6 + 10,5 | 50,6 + 9,9 | 0,31 |
| Concentração de monóxido de carbono (ppm) | 14,3 + 7,4 | 16,5 + 8,5 | 0,19 |
| Número de cigarros | 20,4 + 6,61 | 23,9 + 13,1 | 0,09 |
| Co-morbidades | 1,6 + 0,8 | 2,3 + 1,1 | 0,001* |
| Número de medicamentos | 2,8 + 1,7 | 3,4 + 2 | 0,137 |
| Escore de dependência | 6,9 + 0,68 | 6,8 + 1,2 | 0,61 |
| Eventos adversos | 2,1 + 1,1 | 1,5 + 1,2 | 0,02* |
| Consumo de álcool | 1,1 + 4,7 | 1,7 + 4,2 | 0,53 |
| Ansiedade traço | 46 + 12 | 44 + 11,7 | 0,45 |
| Ansiedade estado | 43,5 + 11,4 | 44,9 + 13 | 0,62 |
| Inventário de depressão | 12 + 8,7 | 12 + 9 | 0,99 |

n = número de pacientes. * p > 0,05. Obs.: Variáveis expressas em média e desvio padrão.

tiveram maior chance de sucesso na semana 12 que os mais jovens e mais doentes. As demais variáveis, incluindo gênero, não demonstraram significância na análise multivariada .

Na semana 52 de acompanhamento, a taxa de sucesso foi de 25%, ou seja, houve recaída em 50% dos pacientes de ambos os sexos. Entre as mulheres, 13 (32,5%) estavam

sem fumar e entre os homens, 12 (20%) estavam sem fumar. Não houve diferença significativa entre os sexos. A análise univariada e a regressão logística realizada na fase tardia (semana 52) do estudo não evidenciaram variáveis associadas ao sucesso e/ou ao fracasso (tab. 4).

Tolerabilidade - A medicação foi interrompida em 9% da

Taxa de sucesso da bupropiona na semana 12 de tratamento no sexo feminino e no sexo masculino

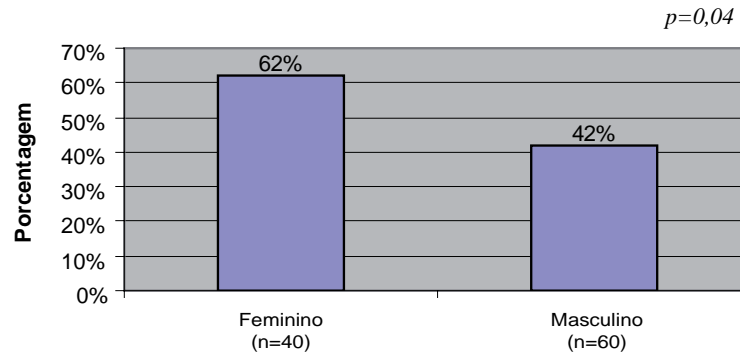


Fig. 3 - Distribuição de sucesso e fracasso entre os sexos masculino e feminino na semana 12 de tratamento com bupropiona (teste do qui quadrado).

Tabela 2 - Comparação entre gêneros

| Variável | Sexo feminino (n = 40) | Sexo masculino (n = 60) | Valor de p |
|---|------------------------|-------------------------|------------|
| Idade (anos) | 48 + 9,1 | 53,9 + 10,2 | 0,004* |
| Número de cigarros | 23,6 + 10,1 | 21,2 + 10,8 | 0,24 |
| Concentração de monóxido de carbono (ppm) | 15,1 + 7,6 | 16,5 + 8,6 | 0,48 |
| Co-morbidades | 1,4 + 0,8 | 2,3 + 1,1 | < 0,001* |
| Escore de dependência | 6,9 + 0,9 | 6,7 + 1,1 | 0,41 |
| Eventos adversos | 2,2 + 1,3 | 1,5 + 1 | 0,008* |
| Número de medicamentos | 2,5 + 1,7 | 3,7 + 1,9 | 0,004* |
| Escore de dependência | 6,95 + 0,9 | 6,78 + 1,0 | 0,41 |
| Inventário de depressão | 14,6 + 8,1 | 10,1 + 8,8 | 0,02* |
| Ansiedade traço | 50,2 + 11,1 | 41,9 + 11,1 | 0,001* |
| Ansiedade estado | 48,2 + 11,3 | 42,0 + 10,8 | 0,014* |
| Consumo de álcool | 0,31 + 1,11 | 2,23 + 5,78 | 0,03* |

n = número de pacientes. * $p > 0,05$. Obs.: Variáveis expressas em média e desvio padrão.

Tabela 3 - Variáveis preditoras de sucesso na semana 12 de tratamento com bupropiona determinadas por meio de modelo de regressão logística

| Variável | Valor de p | Razão de chances (intervalo de confiança de 95%) |
|---------------|------------|--|
| Idade | 0,026 | 1,07 (1,007-1,125) |
| Co-morbidades | < 0,001 | 0,33 (0,182-0,607) |

amostra. Os motivos foram angioedema (1%), rash (erupção cutânea, 1%), crise de ansiedade intensa (4%), tontura (1%), náusea (1%) e cefaléia (1%). Os eventos adversos mais comuns

foram: boca seca (44%), insônia (sono entrecortado, 30%) e constipação intestinal (14%). A insônia, na maioria dos casos, desapareceu entre as semanas 3 e 4 de tratamento (fig. 4). Não houve relato de agravamento dos níveis de pressão arterial entre os pacientes hipertensos que utilizaram a medicação.

Não houve interação medicamentosa entre a bupropiona e os medicamentos rotineiramente consumidos pelos pacientes. A distribuição da frequência dos medicamentos está apresentada na figura 5.

Evolução clínica - No período observacional, foram registrados três óbitos (acidente vascular cerebral, neoplasia de pulmão e cardiomiopatia isquêmica) e três eventos cardiovasculares não-fatais (dois casos de infarto agudo do miocárdio e um de acidente vascular cerebral). Os pacientes não estavam sob uso da bupropiona no período da ocorrência

Tabela 4 - Comparação entre os grupos sucesso e fracasso na semana 52 de seguimento por meio de análise univariada

| Variável | Grupo sucesso (n = 25) | Grupo fracasso (n = 25) | Valor de p |
|---|------------------------|-------------------------|------------|
| Idade (anos) | 53 + 7,9 | 52,2 + 12,7 | 0,78 |
| Concentração de monóxido de carbono (ppm) | 12,9 + 5,5 | 15,8 + 9 | 0,19 |
| Número de cigarros | 21,6 + 6,7 | 19 + 7,2 | 0,18 |
| Co-morbidades | 1,7 + 0,8 | 1,6 + 0,9 | 0,75 |
| Número de medicamentos | 2,8 + 1,6 | 2,9 + 1,7 | 0,74 |
| Escore de dependência | 7,04 + 0,6 | 6,7 + 0,7 | 0,14 |
| Eventos adversos | 2,2 + 1 | 1,9 + 1,2 | 0,31 |
| Inventário de depressão | 11,6 + 9,5 | 12,3 + 8,1 | 0,62 |
| Ansiedade traço | 48,1 + 13,6 | 44,1 + 10 | 0,35 |
| Ansiedade estado | 44,5 + 14,1 | 42,6 + 8,4 | 0,58 |
| Consumo de álcool | 0,5 + 1,3 | 1,7 + 6,5 | 0,98 |

n = número de pacientes. * p < 0,05. Obs.: Variáveis expressas em média e desvio padrão.

Eventos adversos relatados

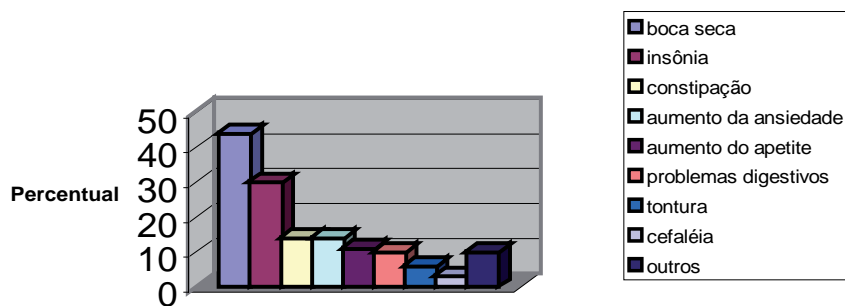


Fig. 4 - Frequência de distribuição dos eventos adversos com o uso da bupropiona.

Distribuição de medicamentos

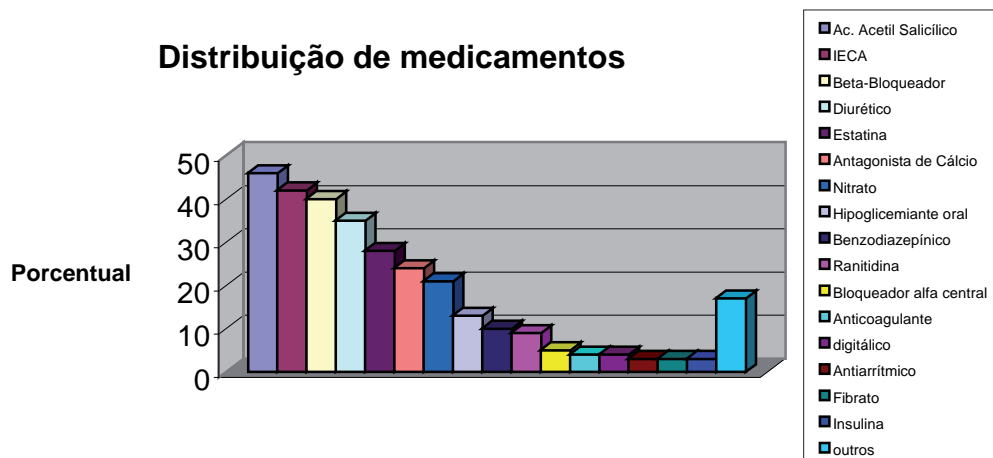


Fig. 5 - Frequência da distribuição dos medicamentos de uso contínuo consumidos pela população estudada.

dos eventos e todos pertenciam ao grupo fracasso.

A percepção do paciente sobre sua condição clínica foi investigada no final da semana 52 de observação do estudo. Entre os pacientes que pararam de fumar (grupo sucesso), a avaliação revelou que 88% referiram melhora da condição clínica, 8% referiram estar com as condições clínicas inalteradas e 4% referiram estar pior clinicamente. Entre os que não pararam de fumar (grupo fracasso), 11% referiram melhora, 67% referiram estar com a condição clínica inalterada e 22% referiram estar em pior condição clínica. A diferença entre os grupos foi significativa ($p < 0,001$).

Discussão

A taxa de interrupção do tabagismo durante a fase de uso da bupropiona (semana 12) foi de 50%, semelhante às taxas obtidas em protocolos de tratamento de fumantes sem comorbidades clínicas³.

As diferenças de sucesso observadas entre homens e mulheres na semana 12 (62,5% entre as mulheres vs. 41,7% entre os homens) pela análise univariada podem ter sido influenciadas pela presença de variáveis de confusão (tab. 2). O gênero não foi preditor de sucesso no modelo de regressão logística. De qualquer forma, outras diferenças entre os gêneros podem ter influenciado a obtenção de taxas de sucesso mais elevadas entre as mulheres. O maior consumo de bebidas alcoólicas entre os homens pode ter interferido no resultado, considerando que os pacientes foram orientados a suspender por completo o uso de bebidas alcoólicas no período em que estivessem em uso da bupropiona, sugerindo a possibilidade de menor adesão ao tratamento entre os pacientes do sexo masculino. Outro dado relevante foi a diferença significativa no relato de eventos adversos entre as mulheres. Estudos com bupropiona associam a maior queixa de eventos adversos à presença de níveis séricos terapêuticos¹². Esses fatos sugerem que houve maior adesão das mulheres ao tratamento, o que, conseqüentemente, pode ter influenciado a maior taxa de sucesso entre elas na semana 12 do estudo. A maior adesão das mulheres ao tratamento deve ser considerada como hipótese, uma vez que não foi realizada dosagem sérica da bupropiona durante o estudo. Além disso, os escores de depressão e ansiedade foram significativamente mais elevados nas mulheres quando comparadas aos homens (tab. 2); como sabidamente o uso da bupropiona¹³ se associa a redução dos níveis de ansiedade e depressão, isso pode também ter influenciado a maior adesão ao tratamento entre as mulheres.

O Inventário de Depressão de Beck, instrumento utilizado para avaliação dos sintomas depressivos neste estudo, não diferiu significativamente entre os grupos sucesso e fracasso, tanto na fase de uso da bupropiona (semana 12) como no seguimento (semana 52), embora a média tenha sido superior a 10 em ambos os grupos, o que sugere a presença de sintomas depressivos. Dados sugerem que fumantes deprimidos tinham 40% menos chance de obter sucesso na interrupção do tabagismo¹⁴ que os não-deprimidos, antes do advento da bupropiona. Considerando que a bupropiona tem ação antidepressiva por meio de mecanismo envolvendo aumento da concentração de dopamina e noradrenalina, é

bem possível que melhore a eficácia no fumante deprimido, explicando a não obtenção de resultados distintos entre os grupos sucesso e fracasso.

A presença de maior número de co-morbidades e de envelhecimento foi preditora de sucesso. Paradoxalmente os pacientes mais doentes foram os que mais fracassaram em interromper o tabagismo. É possível que o agravamento da condição clínica atue como fator de descrença no benefício que a interrupção do tabagismo possa trazer. O envelhecimento aumenta a probabilidade de sucesso, dado que já foi observado em outras pesquisas de tratamento do tabagismo¹⁵.

Neste estudo não foi possível detectar variáveis predictoras de recaída, e as taxas em ambos os sexos foram de 50% ao final de 52 semanas.

Pesquisas¹⁶ sugerem que a taxa de recaída pode ser reduzida com manutenção da bupropiona por período superior a 12 semanas. Talvez esse seja, de fato, um meio de manter otimizadas as taxas de sucesso obtidas na semana 12 de tratamento.

Aos fumantes que não desejarem restringir o consumo de álcool durante o tratamento de interrupção do tabagismo deverá ser prescrita terapia de reposição de nicotina em substituição à bupropiona, como forma de evitar abandono do tratamento, como observado no sexo masculino.

A diferença significativa no relato de melhora da condição clínica entre 88% dos pacientes que abandonaram o tabagismo é fato da maior relevância. A perspectiva de melhora da condição deve ser utilizada como fator de incentivo e estratégia motivacional de abandono do tabagismo entre os portadores de doenças cardiovasculares.

Os pacientes com condição clínica agravada deverão receber orientações enfáticas sobre o benefício que terão em sua condição de saúde ao parar de fumar. Entendemos que existe um momento mais propício para o tratamento do tabagismo em fumantes portadores de doença cardiovascular, que é o período imediatamente relacionado ao evento cardiovascular que motivou a internação. Dados sugerem que 50% dos fumantes param de fumar após o evento cardiovascular que motivou a internação, o que pode ser atribuído à restrição do tabagismo em ambiente hospitalar e à elevada motivação dos pacientes para a obtenção dessas taxas. No entanto, sabe-se que, de cada 100 fumantes que param de fumar após internação hospitalar por doença cardiovascular, cerca de 50% apresentam recaídas num período de até seis meses após o evento cardiovascular que motivou sua interrupção¹⁷. A abordagem do fumante na fase hospitalar poderia reduzir a taxa de recaída¹⁸, impedindo que o paciente voltasse a fumar. E, o que é mais importante, isso evitaria que, no futuro, em estágio psicomotivacional menos propício, como observado em nosso estudo, o fumante tivesse reduzida sua chance de sucesso em função do agravo da condição clínica. O maior número de co-morbidades clínicas, indicando condição clínica menos favorável, foi importante preditor de fracasso em nossa casuística (tab. 3).

Conclusão

Conclui-se que a bupropiona é segura e efetiva no

tratamento de fumantes com doenças cardiovasculares e que a presença de co-morbidades e da idade interfere nas taxas de sucesso obtidas.

As elevadas taxas de sucesso obtidas neste estudo no sexo feminino, comparando-se retrospectivamente com dados obtidos em tratamento com terapia com reposição de

nicotina¹⁹, permite-nos considerar a bupropiona medicação de eleição para o tratamento de mulheres fumantes com doença cardiovascular.

O laboratório Glaxo-Smith-Kline forneceu exclusivamente a medicação para o estudo (cloridrato de bupropiona-Zyban).

Referências

1. Wilson K, Willan A, Cook D. Effect of smoking cessation on mortality after myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2000; 160: 939-44.
2. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, Rennard SI, Johnston JA, Hughes AR. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med.* 1999; 340: 685-91.
3. Hurt RD, Sachs DP, Glover ED, Offord KP, Johnston JA, Dale LC, et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med.* 1997; 227: 1195-202.
4. Treating tobacco use and dependence – Clinical practice guideline. U.S. Department of Health and Human Services; 2000.
5. Heatherington TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerstrom KO. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. *Br J Addict.* 1991; 86: 1119-27.
6. Beck AT, Steer RA. Beck Depression Inventory Manual. Toronto, Canada: Psychological Corp. Harcourt, Brace, Jovanovich; 1987.
7. Gorenstein C, Andrade L. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português. *Rev Psiq Clin.* 1998; 25 (5): 245-50 (edição especial).
8. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. Inventário de ansiedade traço-estado (State-Trait Anxiety Inventory – STAI). Rio de Janeiro: Ed. CEPA; 1979.
9. Spielberger CD. Anxiety: state-trait process. In: Spielberger CD, Sarason IG, editors. *Stress and anxiety.* USA: Hemisphere Publishing Corporation; 1975.
10. Babor TF, Grant M. From clinical research to secondary prevention: international collaboration in the development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT). *Alcohol Health Res World.* 1989; 13: 371-4.
11. Figlie NB, Pillon SC, Laranjeira RR, Dunn J. O AUDIT identifica a necessidade de interconsulta específica para dependentes de álcool no Hospital Geral? *J Bras Psiquiatr.* 1997; 46 (11): 589-93.
12. Johnston JA, Fiedler-Kelly J, Glover ED, Sachs DP, Grasela TH, De Veauh-Geiss J. Relationship between drug exposure and the efficacy and safety of bupropion sustained-release for smoking cessation. *Nicotine Tob Res.* 2001; 3: 131-40.
13. Cox LS, Patten CA, Niaura RS, Decker PA, Rigotti N, Sachs DP, et al. Efficacy of bupropion for relapse prevention in smokers with and without a past history of major depression. *J Gen Intern Med.* 2004; 19: 893-5.
14. Glassman AH, Helzer JE, Covey LS, Cottler LB, Stetner F, Tipp JE, et al. Smoking, smoking cessation and major depressions. *JAMA.* 1990; 264: 1546-9.
15. Issa JS, Giannini SD, Forti N, Diamant J. Intervenção sobre o tabagismo realizado pelo cardiologista em rotina ambulatorial. *Arq Bras Cardiol.* 1998; 70: 271-4.
16. Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA, Niaura R, Gonzales D, Durcan MJ, et al. Sustained-release bupropion of pharmacologic relapse prevention after smoking cessation: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2001; 135: 423-33.
17. Rea TD, Heckbert SR, Kaplan RC, Smith NL, Lemaitre RN, Psaty BM. Smoking status and risk for recurrent events after myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 2002; 137: 494-500.
18. Hajek P, Taylor T, Mills P. Brief intervention during hospital admission to help patients to give up smoking after myocardial infarction and bypass surgery: randomised controlled trial. *Br Med J.* 2002; 324: 87-9.
19. Perkins KA. Smoking cessation in women: special considerations. *CNS Drugs.* 2001; 15 (5): 391-411.