



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA

---

EDUARDO SALVIANO TEIXEIRA DO PRADO

**ENSAIO CLÍNICO PARA AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA  
N-ACETILCISTEÍNA COMO TRATAMENTO PARA O  
TRANSTORNO POR USO DE TABACO**

EDUARDO SALVIANO TEIXEIRA DO PRADO

**ENSAIO CLÍNICO PARA AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA  
N-ACETILCISTEÍNA COMO TRATAMENTO PARA O  
TRANSTORNO POR USO DE TABACO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina.

Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Sandra Odebrecht Vargas Nunes.

Co-orientador: Prof Dr Décio Sabbatini Barbosa.

Londrina  
2014

**Catálogo elaborado pela Divisão de Processos Técnicos da Biblioteca Central da  
Universidade Estadual de Londrina**

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

P896e Prado, Eduardo Salviano Teixeira do.

Ensaio clínico para avaliação da eficácia da n-acetilcisteína como tratamento para o transtorno por uso de tabaco / Eduardo Salviano Teixeira do Prado. – Londrina, 2012.

151 f. : il.

Orientador: Sandra Odebrecht Vargas Nunes.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) – Universidade Estadual de Londrina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2012.

Inclui bibliografia.

1. n-acetilcisteína – Teses. 2. Cessação do tabagismo – Teses. 3. Depressão – Teses. 4. Glutamato – Teses. I. Nunes, Sandra Odebrecht Vargas. II. Universidade Estadual de Londrina. Centro de Ciências da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. III. Título.

CDU 613.84

EDUARDO SALVIANO TEIXEIRA DO PRADO

**ENSAIO CLÍNICO PARA AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA N-  
ACETILCISTEÍNA COMO TRATAMENTO PARA O TRANSTORNO  
POR USO DE TABACO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Sandra Odebrecht  
Vargas Nunes  
Universidade Estadual de Londrina - UEL

---

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Estefânia Gastaldello Moreira  
Universidade Estadual de Londrina - UEL

---

Prof. Dr. Michael Maes  
Deakin University Australia

---

Prof. Dr. Emerson José Venâncio  
Universidade Estadual de Londrina - UEL

Londrina, 24 de junho de 2014.

***Dedico este trabalho...***

*... a Deus acima de tudo; à minha esposa Heloisa pelo seu amor incondicional de sempre, que me dá um sentido maior em cada desafio; à minha filha Maria Clara que é a luz da minha vida; ao meu pai Airton que é meu grande exemplo como homem e como médico; à minha mãe Marina pelo amor e pela abnegação que nos dedicou por toda a vida; aos meus irmãos Airton e Isadora, também colegas de medicina, pelos profundos laços de carinho, admiração e respeito que temos uns pelos outros; e a meus sogros Oliveira e Kátia, que são meus segundos pais.*

*Eduardo S. T. Prado*

## AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Sandra Odebrecht Vargas Nunes, que mais que orientar, conviveu comigo e dedicou-se ao máximo para a concretização deste trabalho.

Ao Prof Dr. Décio Sabbatini Barbosa pelos valiosos ensinamentos e pela ajuda no desenvolvimento desta pesquisa.

À Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Marcela Baracat, ao caro amigo e colega médico Luiz Gustavo Piccoli de Melo, à Prof<sup>a</sup> Bruna Aguiar, à querida Prof<sup>a</sup> Marcia Regina Pizzo de Castro, ao amigo e mestre Prof. Dr. Heber Odebrecht Vargas, pela abnegada contribuição no desenvolvimento desta pesquisa, somando seus valiosos conhecimentos e dividindo prontidão e disponibilidade.

Ao Prof Dr Michael Maes pelos seus inestimáveis ensinamentos, oferecendo este estudo, com humildade e desprendimento, a sua ampla experiência de pesquisador mundialmente reconhecido, peça fundamental para o desenvolvimento deste trabalho.

Ao Prof Dr Michael Berk e ao Dr Seetal Dodd, da Universidade de Melbourne, Austrália, por toda inspiração, orientação e apoio, decisivos para a idealização e realização deste estudo.

Ao Centro de Ciências da Saúde da Universidade Estadual de Londrina pela oportunidade concedida.

À Farmácia Phlorácea, pelo sua consciência em investir na pesquisa científica e pela confiança que depositou em nós, com a doação e o rigoroso controle de qualidade de da medicação e do placebo usados no ensaio clínico.

Aos residentes de Psiquiatria da UEL, que participaram voluntariamente da coleta de dados, oferecendo inestimável ajuda. Aos colegas de pós-graduação, pelo companheirismo e pelas contribuições preciosas.

Ao Dr Rogério Marrocos, grande amigo e mestre de todas as horas.

Às minhas abnegadas companheiras diárias de trabalho Natasha Novak e Andreia Andreoli e à minha sócia, colega e amiga Dra Ana Carolina Congio.

À psicóloga Ariadne Suzuki, cujo grande apoio foi fundamental para a conclusão desse trabalho.

À minha família pelo apoio imensurável e compreensão ao longo dessa jornada.

Finalmente, gostaria de agradecer a ajuda de todos que direta ou indiretamente me auxiliaram neste trabalho.

***“Between stimulus and response there is a space.  
In that space is our power to choose our response.  
In our response lie our growth and our freedom.”***

**Viktor Frankl**

PRADO, Eduardo Salviano Teixeira. **Ensaio Clínico para Avaliação da Eficácia da N-Acetilcisteína como Tratamento para o Transtorno por Uso de Tabaco**. 2014. 151f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina.

## RESUMO

**Introdução:** N-acetilcisteína (NAC) é um suplemento nutracêutico amplamente disponível, tolerável e acessível, que aumenta os níveis intracelulares de glutathione, um importante antioxidante, e que modula o glutamato através do sistema de troca cistina-glutamato, onde demonstrou mediar o consumo de drogas. Ela pode ter eficácia no tratamento de transtornos por uso de tabaco por reduzir a fissura e os comportamentos de recompensa. **Objetivos:** Este estudo tem o objetivo de avaliar se o tratamento com NAC tem eficácia clínica no tratamento do transtorno de uso de tabaco. **Método:** O ensaio clínico foi um estudo piloto controlado por placebo, durante um período de 12 semanas, de forma duplo-cega, randomizada. O estudo foi realizado para comparar a eficácia da NAC (3g/dia) versus placebo, em 34 indivíduos com Transtorno por Uso do Tabaco (TUT), que frequentavam o ambulatório do Centro de Referência de Abordagem e Tratamento do Tabagismo (CRATT), da Universidade Estadual de Londrina (UEL) e eram refratários aos tratamentos padronizados como 1ª linha. Mensalmente, todos os pacientes recebiam terapia comportamental de grupo e avaliação médica psiquiátrica. Os participantes forneciam avaliações mensais de uso diário de cigarros (medida de desfecho primário) e de monóxido de carbono exalado (CO<sub>EX</sub>) (medida de desfecho secundário), sendo as taxas de cessação definidas por CO<sub>EX</sub><6 ppm. Os sintomas de depressão associados foram medidos com a Escala de Depressão Hamilton (*Hamilton Depression Rating Scale* – HDRS). Foram realizadas medidas antropométricas, testes laboratoriais de função hepática e renal e medidas de disfunção através da Escala de Sheehan. Os dados foram analisados com a utilização de análise *intention-to-treat* (ITT) convencional e modificada. **Resultados:** No início do estudo, não havia diferenças significativas entre os pacientes dos grupos com NAC ou placebo, tanto em medidas de desfecho primário e secundário, quanto nos dados sócio-demográficos e clínicos avaliados. O Tratamento com NAC reduziu de forma significativa o número de cigarros usados por dia ( $\Delta$  média  $\pm$  DP =  $-10,9 \pm 7,9$  no NAC tratado, contra  $-3,2 \pm 6,1$  no grupo placebo) e CO<sub>EX</sub> ( $\Delta$  média  $\pm$  DP =  $-10,4 \pm 8,6$  ppm no NAC tratado, contra  $-1,5 \pm 4,5$  ppm no grupo placebo). Ademais, 47,1% daqueles tratados com NAC e 21,4% dos pacientes tratados com placebo foram capazes de parar de fumar. O tratamento com NAC reduziu significativamente a pontuação HDRS em pacientes com transtorno por uso do tabaco. Não houve diferenças significativas dos efeitos adversos entre os grupos. **Conclusão:** Estes dados mostram que o tratamento com a NAC pode ter uma eficácia clínica em transtorno do uso do tabaco, e nos sintomas depressivos associados. A NAC parece ser um tratamento seguro em transtorno por uso do tabaco. O uso da NAC combinado com a terapia comportamental de grupo focada em dependência parece ser uma opção de tratamento eficaz para o transtorno do uso do tabaco.

**Palavras-chave:** N-acetilcisteína. Cessação do tabagismo. Transtorno por uso de tabaco. Depressão. Glutamato

PRADO, Eduardo Salviano Teixeira. **Clinical Trial to Evaluate the Efficacy of N-Acetylcysteine as Treatment for Tobacco Use Disorder**. 2014. 151p. Dissertation (Master of Health Sciences) - Universidade Estadual de Londrina, Londrina.

## ABSTRACT

**Introduction:** N-Acetylcysteine (NAC) is a widely available, tolerable and affordable nutraceutical supplement, which increases the intracellular levels of glutathione, a major antioxidant, and modulates glutamate through cystine-glutamate exchange system, where it has shown to modulate drug use. It may have efficacy in treating tobacco use disorder by reducing craving and reward behaviors. **Aim:** This study aims to evaluate whether treatment with NAC may have a clinical efficacy in the treatment of tobacco use disorder. **Method:** This clinical trial is a placebo controlled, randomized, pilot study, and conducted in a double-blind manner over a 12-week period. It was designed to compare the efficacy of NAC (3g/day) versus placebo as treatment for 34 individuals with Tobacco Use Disorder (TUD) outpatients at the Centre of Treatment for Smoking Cessation, at Londrina State University, and resistant to standard 1<sup>st</sup> line therapy. Monthly, all patients were submitted to behavioral group therapy and medical-psychiatric consultation. Participants provided monthly assessments of daily cigarette use (the primary outcome measure), and exhaled carbon monoxide (CO<sub>EX</sub>) (the secondary outcome measure), being the quit rates as defined by CO<sub>EX</sub> < 6 ppm. Depression was measured with the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). We conducted anthropometric measurements, laboratory tests of liver and kidney function and dysfunction through measures Sheehan Scale. Data were analyzed using conventional and modified intention-to-treat. **Results:** At baseline, there were no significant differences between patients of NAC group or placebo in primary and secondary outcome measurements or in any socio-demographic or clinical data. NAC treatment significantly reduced the daily number of cigarettes used ( $\Delta$  mean  $\pm$ SD = -10.9  $\pm$ 7.9 in the NAC-treated versus -3.2  $\pm$ 6.1 in the placebo group) and CO<sub>EX</sub> ( $\Delta$  mean  $\pm$ SD = -10.4  $\pm$ 8.6 ppm in the NAC-treated versus -1.5  $\pm$ 4.5 ppm in the placebo group). Moreover, 47.1% of those treated with NAC versus 21.4% of placebo-treated patients were able to quit smoking. NAC treatment significantly reduced the HDRS score in patients with tobacco use disorder. There were no significant differences in treatment emerging adverse effects between both groups. **Conclusion:** These data show that treatment with NAC may have a clinical efficacy in tobacco use disorder, and in depressive symptoms associated. NAC treatment appears to be a safe treatment in tobacco use disorder. NAC combined with appropriate addiction-focused behavioral group therapy appears to be an efficient treatment option for tobacco use disorder.

**Keywords:** N-acetylcysteine. Smoking cessation. Tobacco use disorder. Depression. Glutamate.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Fluxograma do estudo.....	47
<b>Figura 2</b> – Efeitos do tratamento com NAC e placebo nas variáveis de desfechos primário e secundários.....	48
<b>Figura 3</b> – Efeitos do tratamento com NAC e placebo na Escala de Hamilton para Depressão (HDRS).....	48

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Primeira linha farmacológica para tratamento da dependência do cigarro .....	24
<b>Tabela 2</b> – Características clínicas e sócio-demográficas dos grupos NAC e placebo.....	46
<b>Tabela 3</b> – Efeitos do tratamento em outros desfechos .....	49
<b>Tabela 4</b> – Efeitos colaterais durante o curso do estudo.....	49

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
AHA	American Heart Association
AHC	Ambulatório do Hospital de Clínicas
ALT	Alanina Transaminase
AMPA	2-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isoxazolepropionate
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASA	American Stroke Association
AST	Aspartato Transaminase
AT	As Treated
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor
BMI	Body Mass Index
BNDES	Banco Nacional de Desenvolvimento Econômico e Social
CDC	Centers for Disease Control
CNES	Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde
CO	Monóxido de Carbono
COEX	Monóxido de Carbono Exalado
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CRATT	Centro de Referência de Abordagem e Tratamento do Tabagismo Cys: Cisteína
DP	Desvio Padrão
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais – 4a edição
DSM-5	Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais – 5a edição
FDA	Food and Drugs Administration
FTND	Teste de Dependência de Nicotina de Fagerström
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
GLM	Generalized Linear Model
Glu	Glutamato
Gly	Glicina
GSH	Glutathiona
HDRS	Escala de Depressão de Hamilton
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IBICT	Instituto Brasileiro de Informação em Ciência e Tecnologia
IL-6	Interleucina-6
IO&NS	Vias Imuno-Inflamatória e Oxidativa-Nitrosativa
IMC	Índice de Massa Corpórea
INCA	Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva
ITT	Intention-To-Treat
LOCF	Last Observation Carried Forward
MADRS	Escala de Depressão Montgomery-Åsberg
mGluR	Metabotropic Glutamate Receptor
mITT	análise Intention-To-Treat modificada
MMRM	Mixed Model Repeated Measurement
MS	Ministério da Saúde
NAC	N-Acetilcisteína
nAChR	Nicotinic Acetylcholine Receptors
NBR	Norma Brasileira
NMDA	N-Methyl-D-aspartate
NNT	Number Necessary to Treat
NO	Óxido Nítrico
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PNAD	Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios
PNCT	Programa Nacional de Controle do Tabagismo
ppm	Partes por milhão
RM	Repeated Measures
ROS	Reactive Oxygen Species
SCID-CV	Entrevista Clínica Estruturada, baseada na Versão Clínica do DSM-IV
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TNF- $\alpha$	Fator de Necrose Tumoral- $\alpha$
TRN	Terapia de Reposição de Nicotina
TUD	Tobacco Use Disorder
TUT	Transtorno por Uso do Tabaco
UEL	Universidade Estadual de Londrina
WHO	Organização Mundial de Saúde

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	14
<b>2</b>	<b>REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	19
2.1	TRANSTORNO POR USO DO TABACO .....	20
2.1.1	Panorama Geral do Transtorno por Uso do Tabaco.....	20
2.1.2	Diagnóstico do Transtorno por Uso do Tabaco .....	20
2.1.3	Fisiopatologia da Dependência do Tabaco.....	22
2.1.4	Tratamento do Transtorno por Uso do Tabaco.....	23
2.1.5	Transtorno por Uso do Tabaco Comórbido com Transtorno do Humor.....	25
2.2	N-ACETILCISTEÍNA (NAC).....	25
2.2.1	NAC: Aspectos Farmacológicos .....	25
2.2.2	NAC: Mecanismos de Ação .....	26
2.2.2.1	NAC & glutamato .....	26
2.2.2.2	NAC & glutathiona (GSH).....	26
2.2.2.3	NAC & outras ações .....	27
2.2.2.4	NAC: alvos fisiopatológicos .....	28
2.2.3	NAC: Aplicações Clínicas em Transtorno por Uso do Tabaco .....	29
2.2.3.1	NAC & transtorno por uso de tabaco .....	29
2.2.3.2	NAC em transtorno do humor associado ao tabagismo .....	29
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	32
3.1	OBJETIVO GERAL .....	33
3.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	33
<b>4</b>	<b>MÉTODO</b> .....	34
4.1	LOCAL DO ESTUDO .....	35
4.2	POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	35
4.3	DELINEAMENTO.....	36
4.4	INSTRUMENTOS.....	36
4.4.1	Escala de Depressão de Hamilton (HDRS).....	36
4.4.2	Questionário Estruturado.....	37

4.4.3	Teste de Fagerström da Dependência de Nicotina (FTND).....	37
4.4.4	Número de Anos-maço.....	37
4.4.5	Monóxido de Carbono Exalado (CO <sub>EX</sub> ).....	37
4.4.6	Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do DSM-IV.....	38
4.4.7	Índice de Massa Corpórea (IMC).....	38
4.5	PROCEDIMENTOS.....	38
4.5.1	Intervenção Farmacológica com NAC ou Placebo.....	38
4.5.2	Sessões de Terapia Comportamental em Grupo.....	39
4.6	DESFECHOS PRIMÁRIOS E SECUNDÁRIOS.....	39
4.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	40
4.8	ASPECTOS ÉTICOS.....	41
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>45</b>
5.1	CARACTERIZAÇÃO SÓCIO-DEMOGRÁFICA DAS AMOSTRAS.....	46
5.2	RESULTADOS DO ESTUDO.....	48
<b>6</b>	<b>ARTIGO CIENTÍFICO</b> .....	<b>50</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>80</b>
	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>82</b>
	<b>ANEXOS</b> .....	<b>90</b>
	ANEXO A - Parecer de Aprovação do Comitê de Ética.....	91
	ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	92
	ANEXO C - Registro do Trabalho no clinicaltrials.gov.....	94
	ANEXO D - Questionário.....	98
	ANEXO E - Teste de Fagerström de Dependência da Nicotina (FTND).....	112
	ANEXO F- Escala da Hamilton para Depressão.....	113
	ANEXO G - Escala de Incapacidade de Sheehan.....	118
	ANEXO H - Dr Sheehan's Letter.....	119
	<b>ARTIGOS E TRABALHOS RELACIONADOS À TESE</b> .....	<b>121</b>



Atualmente existem 1,3 bilhões de tabagistas no mundo, a maioria deles (84%) em países em desenvolvimento. Com base nos padrões atuais de tabagismo, cerca de 50% dos homens jovens e 10% das mulheres jovens tornam-se fumantes e relativamente poucos cessam. Assim, estima-se que as mortes anuais atribuíveis ao tabaco subirão, de cerca de 5 milhões em 2010, para mais de 10 milhões, em 2020. A projeção da Organização Mundial de Saúde (WHO) prevê que, tanto por custos diretos em saúde, quanto por perdas em produtividade devido a mortes e doenças, o tabaco custará aos governos uma quantia estimada em cerca de 200 bilhões de dólares por ano, nas próximas décadas (WHO, 2013b; JHA et al., 2014).

A promoção da cessação do tabaco é um fator chave para o declínio da mortalidade cardiovascular e da incidência de câncer (US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2004). Considerando que a mortalidade atribuível ao tabaco aumenta lentamente após o início do tabagismo, os efeitos da cessação podem emergir mais rápido, com significativa melhora do prognóstico. Pessoas que começaram a fumar no início da idade adulta, mas pararam antes de 40 anos de idade evitam mais de 90% do excesso de risco durante a suas próximas décadas de vida, em comparação com aqueles que continuam a fumar; e mesmo aqueles que param aos 50 anos de idade evitam mais da metade do excesso de risco, embora danos substanciais persistam (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2008b; JHA et al., 2013).

Apesar de aproximadamente 80% dos fumantes expressar desejo de abandonar o cigarro, apenas 3% destes consegue a cessação a cada ano e a maioria para sem auxílio médico ou psicológico. Com a abordagem terapêutica de primeira linha, que inclui suportes médico-farmacológico e psicoterápico, estes percentuais aumentam até 20% a 30%, em um ano de tratamento. Ademais, somente cerca de 40% dos tabagistas chega a fazer alguma tentativa de parar de fumar (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1996, 2006; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2011).

Os medicamentos considerados como primeira linha para a cessação do tabagismo são: terapias de reposição de nicotina (TRN) (adesivo e goma), bupropiona (antidepressivo atípico inibidor da recaptção de noradrenalina e dopamina) e a vareniclina (agonista parcial do receptor nicotínico  $\alpha_4\beta_2$  de acetilcolina) (DANOVITCH, 2011). Historicamente, as abordagens farmacológicas da dependência do tabaco têm utilizado duas abordagens:

- a) Métodos baseados em substituição por uma droga de ação análoga (TRN – a própria nicotina; vareniclina – agonista parcial da nicotina);
- b) Métodos focados em atuar no sistema monoaminérgico (bupropiona – ação dopaminérgica).

Apesar de apresentarem, em média, um NNT (*Number Necessary to Treat*) entre 3 e 5 (GONZALES 2006; ONCKEN et al., 2006), as medicações atualmente disponíveis e aprovadas não são suficientes para abordar, de forma ideal, o Transtorno por Uso do Tabaco (TUT), apresentando eficácia limitada ante o enorme impacto – direto e indireto – causado pelo cigarro em escala mundial (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2011). Considerando-se o panorama ainda crescente das perdas humanas atribuíveis ao tabaco (WHO, 2013b), há uma clara necessidade de se encontrar novas alternativas de tratamento, que venham a contribuir para minimizar esse dano nas próximas décadas. Nessa busca, o conhecimento dos mecanismos neurobiológicos da dependência à nicotina são fundamentais para direcionar os caminhos a seguir. Na medida em que esse conhecimento tem avançado, amplia a compreensão do TUT em vários níveis (genético, molecular, sináptico, funcional, anatômico, sistêmico, comportamental) e aponta os potenciais alvos terapêuticos (NESTLER, 2014; VOLKOW; BALER, 2014).

A síndrome de dependência à nicotina, como as dependências químicas em geral, é compreendida neurobiologicamente como uma desregulação cerebral crônica, expressada pelas alterações comportamentais que caracterizam o uso compulsivo da nicotina, às custas de prejuízos em outras atividades biologicamente adaptativas. A transição do uso casual da nicotina para o uso compulsivo, bem como a persistente propensão à recaída, são mantidas por neuroadaptações duradouras em circuitos cerebrais específicos (BENOWITZ, 2010; MANORANJAN; MARKOOU, 2011; BROWN; KUPCHIK; KALIVAS, 2013). Por exemplo, é evidência bem estabelecida na literatura que todas as drogas de abuso, inclusive a nicotina, estimulam a neurotransmissão de dopamina para que possam promover o reforço e a manutenção do comportamento de busca de drogas (KALIVAS; VOLKOW, 2005; KOOB, 2011; IKEMOTO; BONCI, 2014).

No entanto, evidências mais recentes demonstraram que fatores chave das síndromes de dependência química envolvem o recrutamento de projeções glutamatérgicas como mecanismo fisiopatológico central (KALIVAS, 2005).

A N-Acetilcisteína (NAC) é um suplemento nutracêutico amplamente disponível e acessível, precursor acetilado da cisteína, que é um aminoácido natural (KELLY, 1998; MILLEA, 2009). Possui dois mecanismos principais que lhe conferem valor potencial no tratamento do transtorno por uso de tabaco:

- a) Ação no glutamato onde demonstrou mediar tanto o consumo de drogas, quanto o *craving* (desejo, “fissura”), através do sistema de troca cistina-glutamato (KALIVAS; VOLKOW, 2011).

- 
- b) Ação antioxidante, na qual a NAC, ao aumentar a cisteína, estimula a produção endógena de glutathione (GSH), o principal antioxidante intracelular no cérebro (BERK, 2008a, 2008c).

O presente ensaio clínico tem o intuito de estudar a ação da NAC no tratamento do transtorno por uso do tabaco (TUT), por meio de um ensaio clínico duplo-cego, placebo controlado, com duração de 12 semanas. Foi realizado no Centro de Referência de Abordagem e Tratamento do Tabagismo (CRATT), da Universidade Estadual de Londrina (UEL) e incluiu 34 pacientes transtorno por uso de tabaco que haviam apresentado resistentes aos tratamentos oferecidos como padrão, com base nos protocolos do Ministério da Saúde do Brasil (ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA, 2011).



## 2.1 TRANSTORNO POR USO DO TABACO

### 2.1.1 Panorama Geral do Transtorno por Uso do Tabaco

O tabagismo é considerado a segunda maior causa de morte e a mais importante causa de morbidade e mortalidade prematura no mundo (WHO, 2013). Houve aproximadamente 100 milhões de mortes pelo tabaco no século XX. Se os padrões atuais persistirem, o tabaco vai matar cerca de 1 bilhão de pessoas neste século. Cerca de metade dessas mortes ocorrerá antes de 70 anos de idade (JHA et al., 2014; WHO, 2013a).

As causas mais importantes de mortalidade associada ao tabaco são doença vascular aterosclerótica, câncer e doença pulmonar obstrutiva crônica. Fumar cigarro pode contribuir também para outras doenças, como histiocitose X, bronquiolite, apnéia obstrutiva do sono, pneumotórax idiopático, baixo peso ao nascer e mortalidade perinatal (SCHMITZ; KRUSE; KUGLER, 2003). Em seus guidelines de 2010, a *American Heart Association* (AHA) e a *American Stroke Association* (ASA), recomendam veementemente que tabagistas deveriam considerar a cessação devido à relação direta do tabaco com acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico e hemorragia subaracnóide (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 2010, 2011; AMERICAN STROKE ASSOCIATION, 2011).

No Brasil, conforme a Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) em 2008, 25,5 milhões de pessoas (de 15 anos ou mais de idade) declararam ser usuárias correntes de algum produto de tabaco, ou seja, 17,5% desta população. A Região Sul foi a que apresentou o maior percentual de usuários do Tabaco (19%). Nessa mesma pesquisa, 33,9% dos fumantes, declararam fumar de 15 a 24 cigarros por dia. Apesar de mais de 90% dos fumantes reportarem que acreditavam nos malefícios do cigarro enquanto causador de doenças graves e câncer de pulmão, apenas 11,4% planejavam parar de fumar nos 12 meses seguintes à data da entrevista; 47,9% declararam que não estavam interessados em parar (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA IBGE, 2009).

### 2.1.2 Diagnóstico do Transtorno por Uso do Tabaco

A “Síndrome de Dependência de Nicotina” descrita na quarta edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-IV (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000) é agora chamada, desde a 5ª edição do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, DSM-5 (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013) de

“Transtorno por Uso do Tabaco”.

Conforme o DSM-5, o diagnóstico do transtorno por uso do tabaco apresenta 11 critérios possíveis, dos quais pelo menos 2 necessitam estar presentes nos últimos 12 meses:

1. Uso do tabaco em quantidades crescentes ou em períodos de tempo mais longos.
2. Desejo persistente ou esforços mal sucedidos no controle de uso do tabaco.
3. Significativo gasto de tempo em atividades necessárias para obter ou usar tabaco.
4. Fissura, forte desejo ou urgência para fazer uso do tabaco.
5. Uso recorrente do tabaco resultando em falha no cumprimento de obrigações importantes em trabalho, escola ou ambiente doméstico.
6. Uso contínuo do tabaco, apesar de obter persistentes ou recorrentes problemas sociais ou interpessoais, causados ou exacerbados pelos efeitos do tabaco.
7. Abandono ou redução de importantes atividades sociais, ocupacionais ou recreativas devido ao uso do tabaco.
8. Uso recorrente do tabaco em situações onde é fisicamente arriscado (ex.: fumar na cama).
9. Uso continuado do tabaco, apesar do conhecimento sobre possuir problema físico ou psicológico, persistente ou recorrente, causado ou exacerbado pelo tabaco.
10. Tolerância, definida por um dos seguintes critérios:
  - a. Necessidade de aumento significativo das quantidades de tabaco para atingir o efeito desejado.
  - b. Redução significativa do efeito com o uso continuado da mesma quantidade de tabaco.
11. Abstinência, manifestada por qualquer dos seguintes critérios:
  - a. A síndrome de abstinência típica do tabaco.
  - b. O uso do tabaco (ou de substância correlata, como nicotina) para aliviar ou evitar os sintomas de abstinência.

A síndrome de abstinência de nicotina é caracterizada tipicamente pelos seguintes sintomas abaixo (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000; 2013).

- Dificuldade de concentração
- Ansiedade
- Irritabilidade
- Dores de cabeça
- Ganho de peso devido a aumento do apetite
- Diminuição da frequência cardíaca
- Insônia
- Sintomas depressivos

Estes sintomas têm um pico nos primeiros dias e tendem a desaparecer dentro de um mês.

O número de cigarros fumados por dia (ou simplesmente cigarros/dia) é largamente considerado uma medida importante para classificar o TUT. Entretanto, não há um consenso estabelecido na literatura, de modo que, na fronteira entre a abstinência absoluta e o tabagismo pleno, existe um estado em que consideremos o paciente como fumante leve (HUSTEN, 2009). A média do ponto de corte para essa definição varia entre 5 (ZHU et al., 2003; BJARTVEIT; TVERDAL, 2005) e 20 cigarros-dia (MUCHA et al., 2006). Porém, atualmente tende-se a considerar o controle mais restrito, isto é, fumante leve é aquele que fuma uma quantidade de cigarros/dia > 5.

### 2.1.3 Fisiopatologia da Dependência do Tabaco

A nicotina afeta o humor e a performance e é a fonte da dependência ao tabaco. Ela preenche os critérios de uma droga altamente aditiva, de modo que reforça o seu próprio uso e causa a síndrome de abstinência quando ausente. Como uma droga aditiva, a nicotina tem dois efeitos potentes, sendo simultaneamente estimulante e antidepressiva. Dessa forma, cigarro pode tanto induzir ao fumante a um estímulo alerta matinal, quanto a um relaxamento durante o dia (MANORANJAN; MARKOOU, 2011).

O mecanismo de dependência do transtorno por uso do tabaco está primariamente associado com a ativação dos receptores colinérgicos dos circuitos de recompensa cerebral. A nicotina aumenta a atividade dos neurônios na área tegumentar ventral, no mesencéfalo, através da ativação dos receptores colinérgicos nicotínicos (nAChR) e facilita assim a liberação de dopamina. Esse sistema dopaminérgico mesolímbico, faz projeções para o núcleo acumbens – área central no processamento do sistema de recompensa – e para o córtex pré-frontal – região chave na regulação do comportamento de busca da substância (WISE; ROMPRE, 1989; LUSCHER; UNGLESS,

2006; IKEMOTO; BONCI, 2014).

A ativação das vias dopaminérgicas é responsável pelo efeito reforçador positivo, que inclui relaxamento, redução do estresse, aumento do estado de vigília, melhora da função cognitiva, modulação do humor e perda de peso. O efeito reforçador negativo refere-se aos sintomas de retirada da nicotina, que inclui nervosismo, irritabilidade, ansiedade, concentração e função cognitiva prejudicada, além do ganho de peso (DANI, 2011; FOWLER; KENNY, 2014).

A ativação dos receptores nicotínicos pós-sinápticos  $\alpha 4\beta 2$  provoca a liberação de dopamina para o núcleo acumbens, A ligação aos receptores nicotínicos pré-sinápticos  $\alpha 7$  nos neurônios glutamatérgicos leva à liberação de glutamato e de dopamina no núcleo acumbens. A nicotina, por meio dos receptores pós-sinápticos  $\alpha 4\beta 2$ , também dessensibiliza os interneurônios GABAérgicos inibitórios em área tegumentar ventral. A redução da neurotransmissão GABAérgica desinibe os neurônios dopaminérgicos mesolímbicos, e também estimula a liberação de dopamina no núcleo acumbens (STAHL, 2013).

Atualmente, a disfunção glutamatérgica tem sido considerada um princípio central na dependência química, desde a demonstração de que o bloqueio dos receptores NMDA glutamatérgicos inibe a sensibilização à droga (KARLER, 1989) e o glutamato está associado adicionalmente à regulação da atividade dopaminérgica na área tegumentar ventral de recompensa (BERK, 2013).

O glutamato é o neurotransmissor chave nos sintomas centrais do TUT: vulnerabilidade persistente à recaída na droga e a adaptação das respostas comportamentais que geram o comportamento de busca de drogas (BROWN; KUPCHIK; KALIVAS, 2013).

A exposição crônica a substâncias psicoativas em modelos de animais, leva a alterações persistentes na sinalização glutamatérgica e à dessensibilização do sistema de troca cistina-glutamato (KALIVAS; VOLKOW, 2011). Existe atualmente uma literatura pré-clínica extensiva - e uma literatura clínica de tendência auspiciosa - destacando o papel do glutamato tanto na fisiopatologia, quanto como alvo terapêutico nas síndromes de dependência (KALIVAS et al., 2009).

#### 2.1.4 Tratamento do Transtorno por Uso do Tabaco

A cessação do tabaco é benéfica para a saúde em qualquer idade, e os fumantes que param antes de 35 anos têm taxas de mortalidade semelhantes aos que nunca fumaram. Entretanto, a dependência do tabaco é uma doença crônica com recaídas;

a maioria dos tabagistas requer 5 a 7 tentativas antes de finalmente deixar de fumar (AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION, 1996).

Com base nas evidências estabelecidas atualmente na literatura sobre cessação do tabagismo, os tratamentos de primeira linha (**Tabela 1**) demonstraram um aumento nas chances de parar em duas a três vezes, em relação ao placebo (CAHILL et al., 2013). No entanto, mesmo com os tratamentos farmacológicos atuais, as taxas de abstinência após 12 semanas de tratamento ainda são apenas cerca de 30% (GONZALES, 2006; ONCKEN et al., 2006).

**Tabela 1** - Primeira linha farmacológica para tratamento da dependência do cigarro

Medicamento	Dose	Duração	Contraindicações	Efeitos Adversos
<b>Terapia de reposição de nicotina</b>	Adesivo: 7-42 mg/dia Goma: 1-10 unidades/ dia (2 ou 4 mg cada). Pastilha: 1-20 unidades/ dia	8-12 semanas	Adesivo: Alergia aos constituintes do adesivo de nicotina	Adesivo: Irritação de pele Goma ou pastilha: irritação da boca
<b>Bupropiona</b>	150 mg/dia a 300mg/dia	8 semanas	Convulsão, tumor do sistema nervoso central, transtorno bipolar, abstinência de álcool ou benzodiazepínico, anorexia e bulimia.	Insônia, convulsão, distúrbios gastrointestinais, tremores.
<b>Vareniclina</b>	0,5 mg/dia a 2 mg/dia	12 semanas	Hipersensibilidade ou alergia à droga ou aos componentes	Náuseas, vômitos, constipação, flatulência, gosto ruim na boca, distúrbios do sono.

Há uma evidente necessidade de se estudar e ampliar as opções de farmacoterapia para o Transtorno por Uso do Tabaco (TUT), buscando abranger outros mecanismos reconhecidamente importantes e com potencial resposta clínica.

Nesse sentido, torna-se imperativo discutir abordagens farmacológicas de modulação glutamatérgica como alternativas terapêuticas a serem estudadas. Dentre as drogas que apresentam essa propriedade, a NAC emerge como um fármaco com características peculiares (**Item 2.2**) que lhe conferem um perfil promissor de resposta terapêutica no TUT. Além da potencial eficácia em múltiplos aspectos associados ao tabagismo, chama especial atenção o perfil de segurança e tolerabilidade da NAC, além da acessibilidade, com menor custo financeiro se comparada aos tratamentos aprovados atualmente (McCLURE et al., 2014).

### 2.1.5 Transtorno por Uso do Tabaco Comórbido com Transtorno do Humor

Estudos clínicos demonstraram a conexão entre o comportamento tabagístico e a susceptibilidade genética à depressão (PICCIOTTO et al., 2008) e numerosas observações sugeriram que o uso da nicotina pode regular o humor em humanos e animais (KHADRAWY; EL-SHAMY; MOHAMED, 2011; JANES et al, 2012; HERNANDEZ-LOPEZ, 2013). Pacientes com doença psiquiátrica têm probabilidade de fumar aumentada em duas vezes, de modo que 50% dos pacientes psiquiátricos fumam, em contraste com os 25% da população geral (LASSER et al, 2000; GRANT, 2004; NUNES et al., 2012).

A dependência de nicotina pode ser considerada, uma expressão de vulnerabilidade psicopatológica individual e isto deve ser ponderado nas intervenções para cessação do consumo de tabaco (NUNES et al., 2013). A presença de comorbidade psiquiátrica associada reduz em pelo menos 50% os resultados terapêuticos positivos na abordagem do tabagismo, de modo que a cessação ocorre somente em 15% desses indivíduos, quando eles obtêm os tratamentos de primeira linha (DANOVITCH, 2011).

A cessação do tabaco pode de fato exacerbar os sintomas depressivos, embora os efeitos agudos da abstinência da nicotina possam resultar de mecanismos distintos da habilidade da nicotina em afetar o humor durante o tabagismo ativo (LEMONS, 2006; AUBIN et al, 2012). Da mesma forma, enquanto depressão e o tabagismo estão correlacionados e compartilham vias potencialmente comuns, estudos genéticos têm enfatizado que ambos compartilham determinantes genéticos, entretanto, que não existe uma relação causal entre os dois fenótipos (PICCIOTTO et al., 2008; DOME, 2010).

## 2.2 N- ACETILCISTEÍNA (NAC)

### 2.2.1 NAC: Aspectos Farmacológicos

A N-acetilcisteína (NAC), é uma molécula derivada do aminoácido cisteína e é geralmente utilizada no tratamento de doenças respiratórias, na intoxicação por paracetamol e na prevenção de nefropatia por contraste. A sua meia-vida é de cerca de 6 horas e 30% da droga é excretada pelos rins. Efeitos colaterais são leves e infrequentes. (SANSONE; SANSONE, 2011). A NAC é um precursor da cisteína e da glutathione, A administração direta de cisteína não é possível na prática clínica devido a biodisponibilidade limitada, toxicidade e insolubilidade (CACCIATORE, et al., 2010).

## 2.2.2 NAC: Mecanismos de Ação

### 2.2.2.1 NAC & glutamato

Como uma precursora de cisteína, a NAC produz efeitos interessantes no sistema glutamatérgico, modulando os níveis neuronais de glutamato pelo fornecimento de cisteína para a síntese de cistina, que então atua no transportador cistina-glutamato (MADAYAG, et al., 2007). A cistina extracelular gerada a partir de NAC é transportada para dentro da célula, enquanto o glutamato intracelular é transportado para fora da célula através deste transportador.

Há evidências de que o glutamato e, em particular, o sistema de troca de cistina-glutamato, funciona como um mediador da busca de drogas, através da fissura e da sensibilização comportamental em modelos pré-clínicos de dependência química (BOSSERT et al., 2004).

O glutamato é um fator determinante das recaídas (SCHMAAL et al., 2011) e o tratamento com NAC inibiria os sintomas de abstinência através da troca ativa cistina-glutamato (KOOB, 2011). A NAC tem sido utilizada em modelos animais para reduzir o *craving* e propiciar a extinção do comportamento de uso de cocaína e opiáceos (MARDIKIAN et al., 2007; ZHOU; KALIVAS, 2009; ASEVEDO et al., 2014).

A restauração dos níveis extracelulares de glutamato aumenta a ativação tônica dos receptores mGluR2/3. A maior parte desses receptores são pré-sinápticos, e inibem a neurotransmissão glutamatérgica e a excitotoxicidade (BAKER, et al., 2003a; 2003b). A administração crônica de NAC pode levar a uma recomposição mais estável das variações dos níveis de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA)-mediados, pelo estabelecimento de uma maior regulação no *feedback* dos receptores mGluR2/3, podendo reduzir o comportamento de procura pela droga (KALIVAS; VOLKOW, 2005).

A NAC pode, portanto, reduzir o *craving* e os comportamentos de recompensa na dependência da nicotina, que são modulados pelo glutamato (DEAN, 2011).

### 2.2.2.2 NAC & glutathione (GSH)

Além da modulação glutamatérgica, a NAC demonstrou agir como antioxidante, tanto pelo aumento dos níveis de glutathione, quanto pela captura (*scavenging*) direta de radicais livres (VAN SCHOOTEN et al., 2002). A NAC estimula a produção endógena de glutathione (GSH) ao aumentar a cisteína, cujo suprimento é um fator limitante na síntese de glutathione. A GSH é o principal antioxidante intracelular no cérebro. Através de

reforço da GSH, a NAC apresentou capacidade de reduzir o estresse oxidativo em diversos quadros (BERK, 2008b; 2008c).

A NAC pode melhorar, se usada em longo prazo, alguns dos danos causados pela exposição à fumaça do tabaco, como o dano oxidativo do pulmão e de outros tecidos (LIAO et al., 2010; GOULD, et al., 2011) e alterações no transporte mucociliar (OLIVIERI; MARSICO; DEL DONNO, 1985; SAMUNI et al., 2013). Evidências convergem para uma forte associação entre a ação antioxidante potente e a eficácia demonstrada da NAC em várias doenças psiquiátricas. Como o tabagismo está associado a potentes efeitos pró-oxidantes, a NAC também pode oferecer efeitos terapêuticos combatendo o estresse oxidativo, independentemente de suas propriedades terapêuticas ligadas ao sistema glutamatérgico, de melhora do humor e do “*craving*” (BERK, 2013; MORRIS, no prelo).

### 2.2.2.3 NAC & outras ações

Estudos mais recentes fazem emergir um panorama mais complexo a respeito dos mecanismos subjacentes da ação da NAC nas doenças psiquiátricas, demonstrando interações entre as vias glutamatérgicas e o estresse oxidativo em múltiplos pontos (DEAN; GIORLAND; BERK, 2011).

Esta complexidade pode ser ilustrada pela interação descrita entre a NAC e os níveis de GSH e entre a GSH e os níveis de glutamato, em que a GSH modula os receptores de glutamato. A GSH demonstrou capacidade de deslocar os ligantes em ambos receptores ionotrópicos de glutamato, NMDA e não NMDA. Ademais, nos canais destes receptores, a GSH induziu a uma atenuação do influxo de cálcio, que é potencialmente letal para os neurônios. Isso propiciou uma inibição da morte celular excitotóxica, tanto diretamente, como indiretamente através da redução do estresse oxidativo induzido pelo cálcio (BAKER, 2003; SAMUNI et al., 2013).

Adicionalmente, a NAC demonstrou ações associadas a propriedades anti-inflamatórias. Há resultados pré-clínicos demonstrando uma redução da inflamação através da modulação dos níveis de citocinas (especificamente de IL-6, IL-1 $\beta$  e TNF- $\alpha$ ) (DODD et al., 2013). Outro mecanismo que parece ser uma chave para os benefícios da NAC é a modulação de neurogênese e apoptose. Houve uma promoção, com o uso da NAC, de regeneração e *sprouting* de neurônios danificados em modelos de cirurgia plástica (DEAN; GIORLAND; BERK, 2011).

A NAC apresentou também efeitos sobre a mitocôndria, reduzindo eventos apoptóticos no contexto do estresse oxidativo mitocondrial. Além dos efeitos indiretos sobre a função mitocondrial de redução de estresse oxidativo e inflamação, a NAC demonstrou

também impacto direto, revertendo modelos de toxicidade mitocondrial, pela normalização de fatores como os níveis de piruvato e lactato (DODD et al., 2013).

Outra teoria a respeito dos efeitos da NAC seria uma ação nas vias imuno-inflamatória e oxidativa-nitrosativa (IO&NS) do metabolismo da serotonina (LEONARD; MAES, 2012; NUNES et al., 2013). Tanto transtorno por uso do tabaco, quanto a depressão são acompanhados por ativação das vias IO&NS, que por sua vez, através da indução de indoleamina 2,3-dioxigenase, causa uma depleção de triptofano, gerando, assim, uma redução da serotonina (NUNES et al., 2013). A dependência da nicotina pode, portanto, ser considerada também como uma resposta condicionada operacional com o objetivo de compensar o metabolismo serotoninérgico reduzido em áreas específicas do cérebro. O tratamento NAC, pela atenuação das vias IO&NS (MORRIS, no prelo) poderia diminuir as forças IO&NS que impulsionam a depleção de serotonina. Da mesma forma, esse efeito atenuaria o uso da nicotina, contribuindo para a eficácia terapêutica no TUT.

Ademais, os efeitos antidepressivos da NAC, já demonstrados no transtorno bipolar, dão suporte à utilidade potencial da NAC em aliviar os estados de humor disfóricos associados à retirada da nicotina (BERK et al., 2011). Assim, a NAC seria um agente útil no tratamento de dependência nos aspectos-chave da síndrome de abstinência, particularmente *craving* e estados disfóricos de humor.

#### 2.2.2.4 NAC: alvos fisiopatológicos

Vale ressaltar que os mecanismos de ação do NAC resumidos acima se sobrepõem tanto com as vias fisiopatológicas documentadas de uma diversidade de transtornos psiquiátricos – incluindo depressão, esquizofrenia, transtorno bipolar, autismo e dependência química – quanto com as vias de neuroprogressão destes transtornos. A natureza onipresente destas vias sugere indiretamente que elas seriam epifenômenos, ao invés de parte da raiz etiológica desses transtornos (BERK et al., 2011; DEAN; GIORLAND; BERK, 2011). Esse panorama justifica a ampla ação da NAC em diversas doenças, assim como observamos, por exemplo, com antidepressivos, anticonvulsivantes ou anti-inflamatórios, substâncias com múltiplas aplicações clínicas, devido ao fato de atuarem também em vias que se sobrepõem como epifenômenos comuns às diferentes doenças em que demonstram eficácia clínica.

## 2.2.3 NAC: Aplicações Clínicas em Transtorno por Uso do Tabaco

### 2.2.3.1 NAC & transtorno por uso de tabaco

Foram encontrados três estudos que avaliaram o uso da NAC no Transtorno por Uso do Tabaco (VAN SCHOOTEN et al., 2002; KNACKSTEDT et al., 2009; SCHMAAL et al., 2011). Destes, apenas dois examinaram o tratamento com NAC para a cessação do tabagismo (KNACKSTEDT et al., 2009; SCHMAAL et al., 2011).

Um primeiro estudo, com grupo placebo controle, que contou com a colaboração de 29 pacientes, dependentes de nicotina que usaram 2,4 g / dia de NAC como tratamento para a cessação do tabaco, com duração de 4 semanas. Não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de monóxido de carbono exalado entre os pacientes tratados com NAC e placebo, nem na cessação do tabaco. Entretanto, houve diferença significativa entre NAC e tratamento placebo, favorecendo NAC na redução no número de consumo diário de cigarros (KNACKSTEDT et al., 2009).

Um segundo estudo piloto, duplo-cego e controlado, examinou os efeitos da NAC 3,6 g / dia (n = 10) versus placebo (n = 12) sobre os comportamentos de recompensa do uso de cigarro (SCHMAAL et al., 2011). Esses autores encontraram que, os fumantes tratados com NAC informaram que o primeiro cigarro após um período de abstinência de 3,5 dias foi significativamente menos gratificante do que relatado por indivíduos que foram tratados com placebo. Os autores também relataram uma tendência não significativa em direção a menores níveis de abstinência nos pacientes tratados com NAC (SCHMAAL et al., 2011). Apesar dos resultados, os dois estudos não puderam contribuir com consistentes evidências de que a NAC pode ter de fato alguma eficácia no tratamento de transtorno por uso do tabaco.

### 2.2.3.2 NAC em transtorno do humor associado ao tabagismo

Há uma forte comorbidade entre TUT, incluindo depressão e transtorno de uso de tabaco (BORTOLASCI et al., 2014; NUNES et al., 2012, 2013, 2014). O Transtorno por uso do tabaco é duas a quatro vezes mais provável de ser diagnosticado em pacientes com transtornos psiquiátricos ou com abuso de substâncias, em comparação com a população em geral. No transtorno depressivo maior, a prevalência de transtorno por uso do tabaco pode chegar a 40% a 60% (ANTONELLI, 2014). Há evidência de que a NAC apresenta eficácia clínica na depressão unipolar e distúrbio bipolar (BERK, 2008a).

Um estudo de 6 meses em indivíduos com transtorno bipolar (N = 75),

---

apresentou importantes efeitos no tratamento da depressão, que podem ser representados pela Escala de Depressão MADRS (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) (tamanho Efeito: -1,04) (BERK, 2008b). Esses resultados, de significativa eficácia para os sintomas depressivos com NAC sugerem que, além dos mecanismos anteriormente destacados de reduzir o *craving* e o comportamento de busca de drogas, a NAC pode ser potencialmente benéfica para aliviar sintomas disfóricos e depressivos, que são comuns em estados de abstinência de nicotina.



### 3.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste estudo foi avaliar se o tratamento com NAC (3 g/dia), durante 12 semanas, apresenta eficácia clínica no tratamento de pacientes com transtorno por uso de tabaco, considerando marcador de resposta terapêutica tanto a redução do uso do cigarro, quanto a redução do monóxido de carbono exalado (CO<sub>EX</sub>).

### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a eficácia da NAC na redução do número de cigarros fumados por dia
- Avaliar a eficácia da NAC, no transtorno por uso do tabaco, em atingir uma melhora substancial, definida como uma redução no consumo para menos de 5 cigarros-dia (“fumante leve”)
- Avaliar a eficácia da NAC na redução do CO<sub>EX</sub> (Monóxido de Carbono exalado)
- Avaliar a eficácia da NAC na melhora de sintomas depressivos associados ao TUT
- Avaliar alterações em dados antropométricos (índice de massa corpórea), sinais vitais (pressão arterial) na fase basal e após tratamento com NAC e com placebo
- Analisar a escala de incapacidade de Sheehan na fase basal e após tratamento com NAC e com placebo
- Analisar variáveis laboratoriais de função hepática (AST, ALT) e renal (creatinina) na fase basal e após tratamento com NAC e com placebo
- Avaliar a incidência de efeitos adversos, (nas semanas 4, 8 e 12) durante tratamento com NAC e com placebo.



#### 4.1 LOCAL DO ESTUDO

O presente estudo foi realizado no Centro de Referência de Abordagem e Tratamento do Tabagismo (CRATT), no Ambulatório do Hospital de Clínicas (AHC), da Universidade Estadual de Londrina (UEL), Brasil. O CRATT foi implantado atendendo ao Programa Nacional de Controle do Tabagismo (PNCT) do Ministério da Saúde (MS) / INCA, sendo credenciado para abordagem e tratamento do fumante, no Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (CNES), pelo MS, de acordo com a Portaria SAS/MS 442 de 13 de agosto de 2004 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2004), onde foi elaborado o Plano para Implantação da Abordagem e Tratamento do Tabagismo na Rede do Sistema Único de Saúde (SUS).

No CRATT, a abordagem do fumante consiste em 16 sessões de grupos terapêuticos, contendo 10 a 20 participantes, com duração de uma hora. Previamente, realiza-se a consulta inicial de avaliação clínica dos pacientes. Associa-se, de acordo com a indicação, tratamento farmacológico, com terapia de reposição de nicotina e/ ou bupropiona. As sessões grupais foram estruturadas da seguinte forma: inicialmente quatro sessões semanais, depois duas sessões quinzenais. Subsequentemente a essas 6 sessões, realiza-se uma sessão mensal, visando especialmente prevenção de recaída, até que se complete um ano de acompanhamento. (NUNES et al., 2013)

O controle da randomização e da distribuição da medicação (NAC e placebo) fornecida aos participantes foi realizado pelo Departamento de Ciências Farmacêuticas, do Centro de Ciências da Saúde da UEL, sob a coordenação da Profa. Dra. Marcela Baracat.

#### 4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Este estudo utilizou uma amostra composta de pacientes ambulatoriais do CRATT que foram refratários ao tratamento padrão oferecido e que tinham a intenção de tratar o TUT. Foram convocados 40 pacientes, dentre os quais, 6 indivíduos (15%) não concordaram em participar da pesquisa. Portanto, foram incluídos 34 tabagistas para serem randomizados. Entretanto, 3 desses pacientes desistiram antes de iniciar a intervenção, de modo que 31 iniciaram efetivamente o ensaio clínico. Todos os participantes forneceram consentimento informado por escrito.

Os critérios de inclusão adotados foram: indivíduos tabagistas refratários aos tratamentos de primeira linha oferecidos pelo CRATT, de ambos os sexos, com idade entre 18 e 70 anos, de qualquer nível socioeconômico, com e sem transtornos do humor,

---

com capacidade de consentir com o estudo e seguir corretamente as orientações e procedimentos propostos, que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B). Participantes do sexo feminino em idade fértil e sexualmente ativas deveriam estar em uso de método contraceptivo (Anticoncepcional oral ou injetável, ou DIU).

Os critérios de exclusão foram: presença de doença sistêmica instável que caracterizasse estado grave de saúde, úlceras gastrointestinais ativas, déficit cognitivo, gravidez ou a amamentação e uma história de reação anafilática a NAC ou qualquer outro componente da preparação. Todos os participantes tiveram resultados na faixa normal em testes laboratoriais de rotina, tais como, hemograma, aspartato transaminase (AST), alanina transaminase (ALT) e creatinina.

O presente ensaio clínico é um estudo piloto, que visa investigar a eficácia da NAC no tratamento do transtorno por uso do tabaco em um grupo reduzido de pacientes e, assim, abrir caminhos para estudos maiores. A amostra foi de conveniência e foram convocados os voluntários disponíveis no CRATT, dentre os pacientes refratários ao tratamento de primeira linha.

### 4.3 DELINEAMENTO

Este é um ensaio clínico duplo cego, randomizado, placebo controlado, delineado para investigar a eficácia da NAC como tratamento para o transtorno do uso do tabaco, com duração de 12 semanas.

Os participantes (n=34) foram alocados aleatoriamente em dois grupos (com 17 pacientes cada) para receber NAC ou placebo. Entretanto, 3 pacientes desistiram e eram coincidentemente do grupo placebo, ficando este grupo com 14 pacientes ao início da intervenção.

O período total de estudo foi de janeiro de 2013 até março de 2014.

### 4.4 INSTRUMENTOS

#### 4.4.1 Escala de Depressão de Hamilton (HDRS)

Para avaliar a gravidade da depressão, foi usada a Escala de Depressão de Hamilton - 17 itens (HDRS) - **(Anexo 6)**.

Para a HDRS, uma pontuação de 0-7 é geralmente aceita como estando dentro do intervalo normal (ou em remissão clínica), enquanto uma pontuação de 20 ou superior, pelo menos, indica depressão moderada a grave. O HDRS foi traduzido e

---

adaptado para a população brasileira (MORENO; MORENO, 1998).

#### 4.4.2 Questionário Estruturado

Os participantes responderam a um questionário estruturado constando os seguintes dados: sócio-demográficos, clínicos, hábito tabagístico e doenças relacionadas ao tabaco como as doenças cardiovasculares, pulmonares, câncer e diabetes (**Anexo 4**).

#### 4.4.3 Teste de Fagerström de Dependência da Nicotina (FTND)

O teste de Fagerström para Dependência da Nicotina (**Anexo 5**) foi utilizado para avaliar a gravidade da dependência de tabaco (FAGERSTRÖM;SCHNEIDER,1989).O teste foi traduzido e adaptado para a língua portuguesa por Carmo e Pueyo (2002). O FTND possui uma escala de seis itens e a pontuação de 0 a 10.

Os escores para dependência de nicotina permitem a classificação em cinco níveis: muito baixo (0 a 2 pontos); baixo (3 a 4 pontos); moderado (5 pontos); alto (6 a 7 pontos); muito alto (8 a 10 pontos). O ponto de corte de FTND para a dependência de nicotina foi  $\geq 5$ .

#### 4.4.4 Número Anos-Maço

O número de maços/ano foi calculado de acordo com a definição: o número de cigarros fumados por dia multiplicado pelo número de anos fumados e dividido por 20 (1 pacote tem 20 cigarros). Usado na avaliação clínico-demográfica inicial.

#### 4.4.5 Monóxido de Carbono Exalado (COEX)

A medida monóxido de carbono (CO) no ar exalado (COEX) é atualmente a medida mais utilizada na prática clínica e em pesquisas para cessação do tabagismo, por ser um método não invasivo, de baixo custo e com resultado imediato (SANTOS, et al. 2001). Essa medida foi realizada em cada avaliação, no início (semana 0) e no decorrer do estudo (semanas 4, 8 e 12), em um analisador MicroCO Meter da Micro Medical Limited, Rochester, RU. O ponto de corte para o COEX foi de  $> 6$  ppm para fumantes e  $< 6$  ppm para não fumantes foi considerado adequado para a avaliação de cessação do tabagismo

---

(MIDDLETON; MORICE, 2000).

#### 4.4.6 Entrevista Clínica Estruturada para os Transtornos do DSM-IV – Versão Clínica

Versão devidamente traduzida e adaptada para o português do Brasil da *Structured Clinical Interview for DSM-IV Disorders – Clinical Version* (SCID-CV) (DEL BEN et al., 2001).

A SCID-CV é uma entrevista diagnóstica semiestruturada, composta por três partes: a) uma Revisão Geral da história do entrevistado, que introduz a entrevista e inicia o relacionamento entrevistador-entrevistado, b) o Livro de Administração, com as perguntas relativas aos critérios diagnósticos de cada categoria diagnóstica, c) a Folha de Resposta, em que são marcadas as respostas para essas perguntas.

Sua administração deve ser realizada por profissionais especializados em saúde mental, com experiência e formação específica em clínica psiquiátrica, pois pressupões um conhecimento extenso nessa área. Apresenta seções relativas a várias categorias diagnósticas de transtorno mental e, no presente estudo, foram utilizadas aquelas referentes aos quadros depressivos e transtornos mentais devido a substâncias psicoativas, essa última aplicada para diagnosticar a síndrome da dependência à nicotina.

#### 4.4.7 Índice de Massa Corpórea (IMC)

O Índice de Massa Corpórea foi calculado dividindo-se peso(kg) por altura<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>).

### 4.5 PROCEDIMENTOS

#### 4.5.1 Intervenção Farmacológica com NAC ou Placebo

A dose de NAC utilizada no estudo foi 3g/ dia, administrada em cápsulas de 500mg, em duas doses diárias, sendo 3 cápsulas de 500mg pela manhã e 3 cápsulas de 500mg à noite. NAC e placebo eram fornecidos em cápsulas de idêntica aparência. Esta dose foi baseada em estudos anteriores, nos quais dosagens semelhantes tinham mostrado ser eficazes e bem toleradas (KNACKSTEDT et al., 2009; SCHMAAL et al., 2011). A NAC é bem tolerada, com um perfil de efeitos colaterais que não difere de forma significativa em relação ao placebo em doses de até 3g/dia, quando administrada por via oral (DODD et al.,

2008).

#### 4.5.2 Sessões de Terapia Comportamental em Grupo

Além da intervenção farmacológica, durante o curso do estudo os participantes eram submetidos as sessões mensais de psicoterapia de grupo com base comportamental. Estas sessões eram parte do tratamento de manutenção oferecido pelo CRATT.

#### 4.6 DESFECHOS PRIMÁRIOS E SECUNDÁRIOS

A medida de desfecho primário (número diário de cigarros usados) foi coletado por um psiquiatra sênior usando uma entrevista semi-estruturada face a face, nas fases: basal, depois de 4, 8 e 12 semanas. O desfecho secundário de redução do tabagismo foi avaliada utilizando monóxido de carbono no ar exalado (CO<sub>EX</sub>). O último foi medido no início (fase basal), depois de 4, 8 e 12 semanas, usando um micro medidor de CO Micro com um sensor eletroquímico (Micro CO - Micro Medical Ltd, Rochester, Kent, Reino Unido). Todos os participantes foram instruídos a respirar profundamente e prender a respiração por 20 segundos e depois expirar lentamente e completamente através de um bocal. Um ponto de corte para níveis COEXH  $\leq 6$  ppm foi utilizado como critério de cessação do tabagismo (MIDDLETON; MORICE, 2000).

Outra medida de desfecho foi avaliar, na fase basal e após 12 semanas, a gravidade da depressão, usando a Escala de Depressão de Hamilton - 17 itens (HDRS). Para a HDRS, uma pontuação de 0-7 é geralmente aceita como estando dentro do intervalo normal (ou em remissão clínica), enquanto uma pontuação de 20 ou superior, pelo menos, indica depressão moderada a grave. O HDRS foi traduzido e adaptado para a população brasileira (MORENO; MORENO, 1998). A pontuação HDRS foi medida no início e no final da intervenção.

Um desfecho secundário foi avaliar a escala de incapacidade de Sheehan, na fase basal e nas semanas 4, 8, e 12. A escala é a de auto-avaliação, foi utilizado para avaliar a deficiência em três áreas: 1) ocupacionais, 2) a vida social e de lazer, 3) a vida familiar, atividades e atividades domésticas. Os itens são pontuados de 0 a 10: 0-3 indica leve, moderada e 4-6 7-10 deficiência grave (SHEEHAN; HARNETT-SHEEHAN; RAJ, 1996).

Outro desfecho secundário foi avaliar as medidas antropométricas realizadas na fase basal e após 4, 8, e 12 semanas, incluindo a altura e peso corporal. O

IMC foi calculado e a pressão arterial sistólica e diastólica foram aferidas usando um esfigmomanômetro de mercúrio no braço direito com o sujeito em posição sentada, após 10 minutos de descanso. Foi usado o valor médio de duas medições a 5 minutos de intervalo e foi medida no início e no final da intervenção.

#### 4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados no momento basal, incluindo os dados clínicos e sócio demográficos, foram checados para avaliar o equilíbrio entre o grupo NAC e o grupo placebo, por meio de análise de variância (ANOVA) e análise de tabelas de contingência (testes  $\chi^2$ ).

Foram realizados três tipos de análises:

- a) A análise convencional intenção de tratar (ITT) , com base em uma abordagem ao acaso, com a inclusão de todos os pacientes tratados ou não tratados;
- b) A análise ITT modificada (mITT) com um desenho de protocolo as *treated*(AT), ou seja, foram incluídos apenas os pacientes que iniciaram o tratamento e que tiveram pelo menos uma avaliação um mês após iniciar o tratamento;
- c) A abordagem por protocolo (PP), em que foram incluídos apenas os pacientes sem maiores violações do protocolo.

O desfecho primário foi a redução significativa no uso diário de cigarros. As medidas de desfecho secundárias foram as reduções na CO<sub>EX</sub>. O desfecho terciário foi uma redução na pontuação HDRS. Outras medidas de desfecho incluíram pressão arterial sistólica e diastólica, creatinina, AST, ALT e medições disfunção de vida (escala de Sheehan).

Foram usados diferentes tipos de análises estatísticas sobre as medidas de resultado:

- a) Análise de *endpoint*, ao final das intervenções, usando o método LOCF (*last observation carried forward*). Para este fim realizamos análise por *generalized linear model* (GLM) com as medidas finais (*endpoint*), como variáveis dependentes e os níveis basais (*baseline*) e a modalidade de tratamento como variáveis preditoras.
- b) *Repeated Measures* (RM) *design* ANOVAs, que considera as medidas basais (*baseline*) e as medidas finais (*endpoint*), como efeitos do

---

tempo, e o tratamento (NAC ou placebo) como fator; a interação entre tempo X tratamento foi o desfecho primário nestas análises.

c) Análise *Mixed model repeated measurement* (MMRM).

A análise de *endpoint* utilizando os métodos de análise LOCF e GLM foram os testes estatísticos primários.

Os efeitos colaterais foram analisados por meio do teste exato de Fisher e análises de tabelas de contingência (testes  $\chi^2$ ). As medidas repetidas de dados binários ao longo do tempo foram avaliados através do teste não paramétrico de McNemar. Foram analisados os dados usando SPSS (versão 20). A significância estatística foi estabelecida em  $\alpha = 0,05$  (bicaudal).

#### 4.8 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina (Registro CONEP 5231/Plataforma Brasil No. CAAE 126797113300000231). Todos os participantes receberam as informações sobre os objetivos da pesquisa e o formulário para a assinatura do Consentimento Livre e Esclarecido, para posterior coleta do material. (Anexo 1). O estudo foi registrado no número [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) NCT02124525. Explicar a necessidade desse registro.



## 5.1 CARACTERIZAÇÃO SÓCIO-DEMOGRÁFICA DAS AMOSTRAS

A **tabela 2** compara os dados clínicos e sócio-demográficos entre ambos os grupos de tratamento NAC e placebo. Não houve diferenças significativas no início do estudo em características sócio-demográficas e as clínicas. Ou seja, para idade, anos de escolaridade, variáveis de comportamento tabagístico, incluindo o início do uso do tabaco, anos de tabagismo, pontuação FTND e o consumo de cigarros na vida, não houve diferenças entre os dois grupos de tratamento.

**Tabela 2** – Características clínicas e sócio-demográficas dos grupos NAC e placebo .

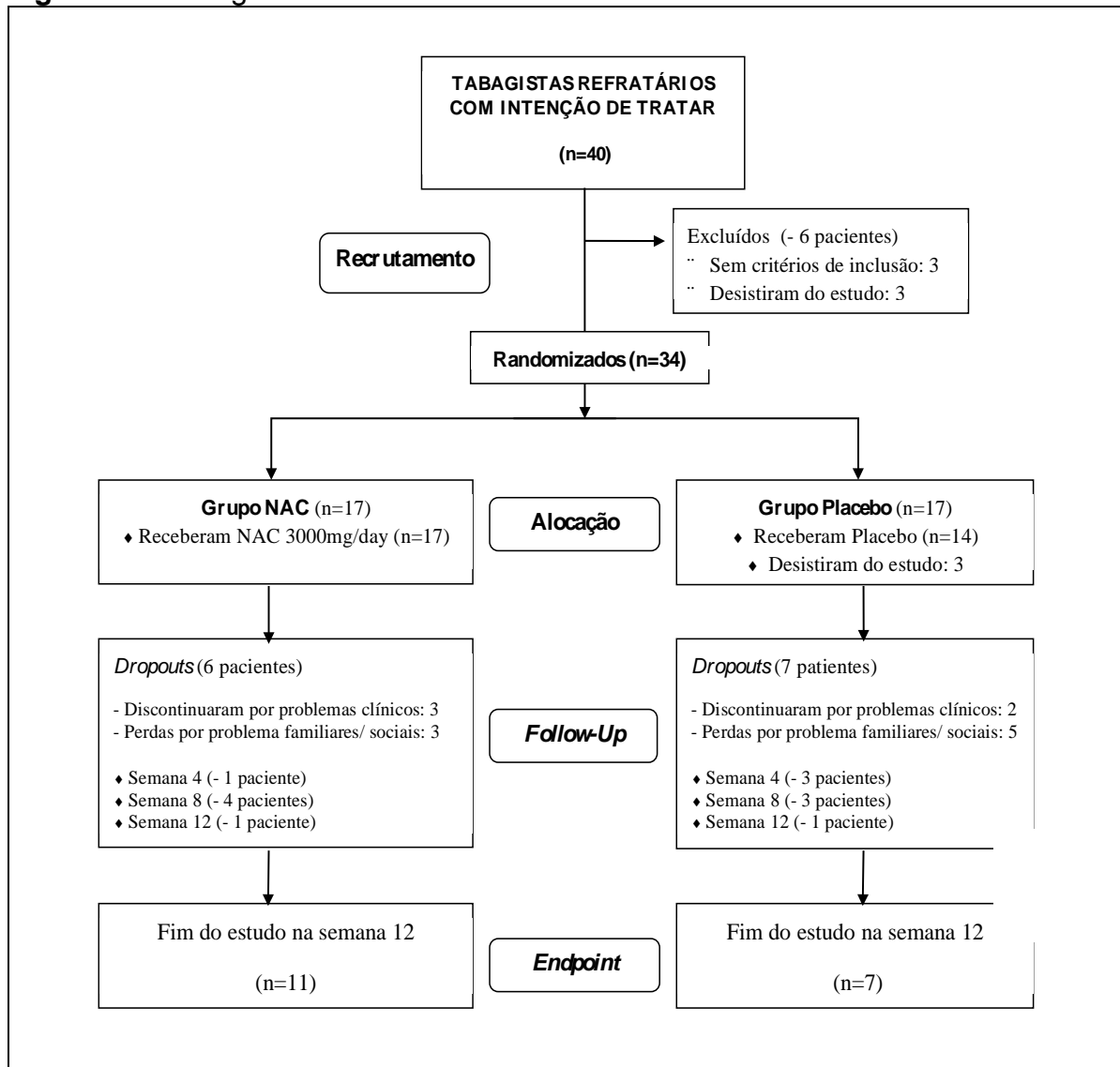
Características	Grupo NAC (n=17)		Grupo Placebo (n=14)		F	df	P
	Média	DP	Média	DP			
<b>Idade</b>	51.93	7.022	50.76	11.819	0.105	1/29	0.748
<b>Anos de educação</b>	10.86	5.318	9.18	5.040	0.812	1/29	0.375
<b>Idade de início do tabagismo</b>	16.86	2.507	16.18	3.340	0.396	1/29	0.534
<b>Anos de tabagismo</b>	35.00	7.766	33.29	11.889	0.213	1/29	0.648
<b>Anos-maço</b>	32.64	18.519	31.43	18.369	0.038	1/29	0.846
<b>FTND</b>	4.50	1.743	4.82	2.186	0.201	1/29	0.657
<b>Sexo</b>	M=7 F=10		M=2 F=12		NA	NA	0.132*

Análise por ANOVA. Significância em  $p=0,05$ . \* Exceção: analisado por teste exato de Fisher  
df=graus de liberdade; DP=desvio padrão; M=masculino; F=feminino;  
FNTD=Teste de Dependência de Nicotina de Fagerström

A **Figura 1** mostra o fluxograma da evolução dos pacientes ao longo do ensaio. Dos 40 indivíduos selecionados para os critérios de inclusão e exclusão, 34 foram randomizados para entrar no estudo. Três pacientes randomizados recusaram a participar (todos os três estavam randomizados para o grupo placebo). Portanto, 17 pacientes foram alocados para o grupo de tratamento com NAC e 14 pacientes foram alocados para o grupo de tratamento placebo para iniciar o estudo. Um mês depois, 27 pacientes continuaram participando do estudo, isto é, 16 no grupo NAC e 11 no grupo de placebo. Dois meses após

o início do tratamento de 20 pacientes participavam, isto é, 12 no grupo NAC e 8 no grupo placebo. Dezoito pacientes completaram o tratamento sem violações maiores do protocolo e, assim, participaram do estudo pelo total de 3 meses. Onze pacientes estavam no grupo NAC e sete no grupo de tratamento com placebo.

**Figura 1** – Fluxograma do estudo



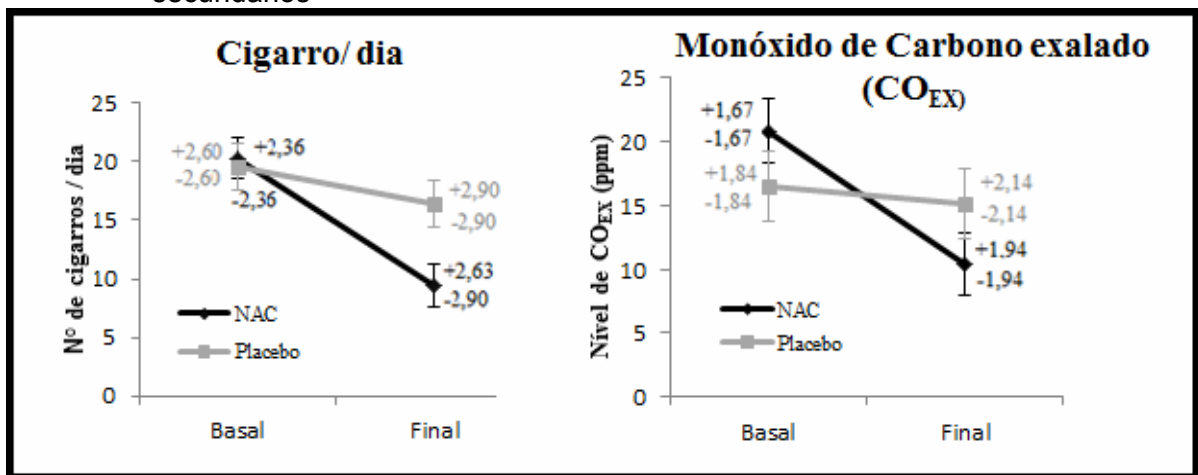
Assim, no final do estudo foram 6 desistências do grupo de NAC e 10 no grupo de placebo. As causas para desistências no estudo foram: recusa em tomar medicação (3 pacientes), questões relacionadas a problemas de família e / ou sociais (8 pacientes), e problemas clínicos com necessidade de encaminhamento para outros tratamentos (5 pacientes). Os efeitos adversos relatados como causas de interrupção do tratamento clínico foram: náuseas em 2 pacientes alocados no grupo NAC e problemas clínicos gerais não relacionados com a intervenção nos outros casos.

## 5.2 RESULTADOS DO ESTUDO

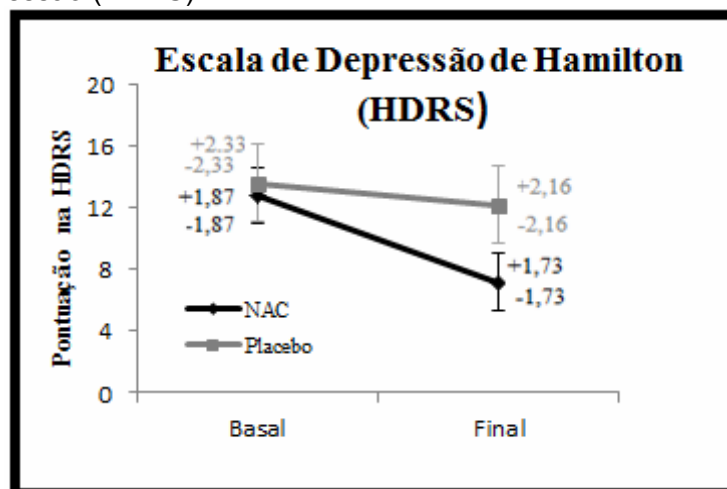
Os resultados estão apresentados na forma de um artigo científico, que foi submetido à publicação em um periódico indexado no Medline: “**Australian & New Zealand Journal of Psychiatry**” – <http://anp.sagepub.com/> - com fator de impacto de 3.29.

Alguns dados estão expostos na **Figura 2 e 3** e nas **Tabelas 3 e 4**. Porém a discussão e a apresentação dos resultados do estudo encontram-se no artigo anexado em sequencia.

**Figura 2** – Efeitos do tratamento com NAC e placebo nas variáveis de desfechos primário e secundários



**Figura 3** – Efeitos do tratamento com NAC e placebo na Escala de Hamilton para Depressão (HDRS)



**Tabela 3 - Efeitos do Tratamento em Outros Desfechos**

Variável	NAC/ Placebo	Média ( $\pm$ DP)		Efeito do Tratamento			Efeito no <i>Baseline</i>		
		Tempo 0 ( <i>Baseline</i> )	Semana 12 ( <i>Final</i> )	Wald	df	p	Wald	df	P
<b>HDRS</b>	Placebo	13.6 (4.4)	12.1 (4.6)	5,62	1	0,01	17,75	1	<0,001
	NAC	12.7 (7.1)	7.2 (6.3)						
<b>IMC</b>	Placebo	26.2 (6.6)	26.4 (6.9)	3,98	1	0,04	916,52	1	<0,001
	NAC	27.1 (5.0)	26.5 (5.3)						
<b>PAS</b>	Placebo	121.4 (23.4)	118.9 (15.3)	0,18	1	0,89	4,42	1	0,035
	NAC	128.2 (16.7)	121.8 (13.3)						
<b>PAD</b>	Placebo	75.7 (12.7)	77.1 (11.1)	0,35	1	0,55	2,67	1	0,102
	NAC	75.5 (8.2)	79.1 (5.4)						
<b>Sheehan (Social)</b>	Placebo	3.7 (3.1)	2.6 (3.6)	0,28	1	0,59	9,62	1	0,002
	NAC	1.6 (2.5)	1.0 (2.0)						
<b>Sheehan (Trabalho)</b>	Placebo	2.6 (3.2)	2.7 (3.9)	2,85	1	0,09	88,97	1	<0,001
	NAC	1.7 (2.5)	0.9 (2.1)						
<b>Sheehan (Familia)</b>	Placebo	4.0 (3.7)	2.9 (3.0)	2,66	1	0,10	56,21	1	<0,001
	NAC	1.7 (2.5)	0.6 (1.5)						

Análise estatística por ANOVA. Significância em  $p=0,05$ ;  $df$ =graus de liberdade; DP=desvio padrão. NAC=N-acetilcisteína; HDRS=Escala de Depressão de Hamilton; IMC=Índice de Massa Corpórea; PAS=Pressão Arterial Sistólica; PAD=Pressão Arterial Diastólica; Análise por teste exato de Fisher. Significância em  $p=0,05$ . NAC=N-acetilcisteína

**Tabela 4 - Efeitos colaterais durante o curso do estudo**

Efeitos Colaterais	Semana 4		Semana 8		Semana 12		P
	NAC	Placebo	NAC	Placebo	NAC	Placebo	
<b>Náusea</b>	6	0	4	1	6	0	0,596
<b>Diarréia</b>	1	0	0	1	0	0	0,389
<b>Alergia da Pele</b>	1	0	1	0	1	0	1
<b>Alergia Respiratória</b>	1	0	2	0	1	0	0,497



## Australian and New Zealand Journal of Psychiatry



**N-acetylcysteine for therapy-resistant tobacco use disorder:  
a pilot study**

Journal:	<i>Australian and New Zealand Journal of Psychiatry</i>
Manuscript ID:	ANP-2014-00224
Manuscript Type:	Research
Date Submitted by the Author:	26-May-2014
Complete List of Authors:	Prado, Eduardo Maes, Michael Picolli, Luiz Baracat, Marcela Barbosa, Décio Franco, Olavo Dodd, Seetal Berk, Michael Nunes, Sandra
Keywords:	N-acetylcysteine, smoking cessation, depression, oxidative stress, inflammation

SCHOLARONE™  
Manuscripts

Editorial Office Contact: [journal.assist@sydney.edu.au](mailto:journal.assist@sydney.edu.au)

**N-acetylcysteine for therapy-resistant tobacco use disorder: a pilot study**

Eduardo Prado, M.D.,<sup>a,b</sup> Michael Maes, M.D., Ph.D.,<sup>c,d,e</sup> Luiz Gustavo Piccoli, M.D.,<sup>a,b</sup> Marcela Baracat, Ph.D.,<sup>f</sup> Décio Sabattini Barbosa, Ph.D.,<sup>f</sup> Olavo Franco,<sup>f</sup> Seetal Dodd, Ph.D.,<sup>c,g</sup> Michael Berk, MD, Ph.D.,<sup>c,g,h,i</sup>, Sandra Odebrecht Vargas Nunes, MD, Ph.D.<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Department of Medical Clinic, Health Sciences Center, Londrina State University, Brazil

<sup>b</sup>Center of Approach and Treatment for Smokers, Londrina State University, Brazil

<sup>c</sup>IMPACT Strategic Research Center, Deakin University, Geelong, Australia

<sup>d</sup>Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Thailand

<sup>e</sup>Health Sciences Graduate Program, Health Sciences Center, State University of Londrina, Brazil

<sup>f</sup>Department of Clinical Analysis and Toxicological, State University of Londrina, Health Sciences Centre, Brazil

<sup>g</sup>Department of Psychiatry, University of Melbourne, Australia

<sup>h</sup>Orygen Youth Health Research Centre, Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne, Australia

<sup>i</sup>Barwon Health and the Geelong Clinic, Swanston Centre, Geelong, Australia

**Corresponding author:**

Prof. Dr. Michael Maes, M.D., Ph.D.

Department of Psychiatry

Deakin University

Geelong, Australia

[dr.michaelmaes@hotmail.com](mailto:dr.michaelmaes@hotmail.com)

<http://scholar.google.co.th/citations?user=1wzMZ7UAAAAJ&hl=th&oi=ao>

**ABSTRACT:**

Objective: N-acetylcysteine (NAC) may have efficacy in treating tobacco use disorder by reducing craving and smoking-reward behaviors. This study examines whether treatment with NAC may have a clinical efficacy in the treatment of tobacco use disorder.

Methods: A 12-week double-blind, randomized, placebo-controlled trial was conducted to compare the efficacy of NAC 3g/day versus placebo. We recruited 34 outpatients with therapy resistant tobacco use disorder concurrently treated with addiction-focused group behavioral therapy. Participants had assessments of daily cigarette use (primary outcome), exhaled carbon monoxide ( $CO_{EXH}$ ) (secondary outcome), and quit rates as defined by  $CO_{EXH} < 6$  ppm. Depression was measured with the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). Data were analyzed using conventional and modified intention-to-treat endpoint analyses using the last observation carried forward method.

Results: At baseline, there were no significant differences between patients treated with NAC or placebo in any baseline data. NAC treatment significantly reduced the daily number of cigarettes used ( $\Delta$  mean  $\pm$ SD =  $-10.9 \pm 7.9$  in the NAC-treated versus  $-3.2 \pm 6.1$  in the placebo group) and  $CO_{EXH}$  ( $\Delta$  mean  $\pm$ SD =  $-10.4 \pm 8.6$  ppm in the NAC-treated versus  $-1.5 \pm 4.5$  ppm in the placebo group). 47.1% of those treated with NAC versus 21.4% of placebo-treated patients were able to quit smoking. NAC treatment significantly reduced the HDRS score in patients with tobacco use disorder.

Conclusions: These data show that treatment with NAC may have a clinical efficacy in tobacco use disorder and depressive symptoms. NAC combined with appropriate addiction-focused psychotherapy appears to be an efficient treatment option for tobacco use disorder.

**Keywords:** N-acetylcysteine; smoking cessation; depression; oxidative stress; inflammation; glutathione.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

## 1. Introduction

N-acetylcysteine (NAC) is a widely available, tolerable and affordable nutraceutical supplement that increases the intracellular levels of glutathione, a major antioxidant, and modulates oxidative, immune-inflammatory, glutamatergic and neurotrophic pathways (Morris et al., 2014; Berk et al., 2013). NAC is well tolerated, with a side effect profile that does not differ significantly from placebo when administered orally at doses up to 3g/day (Dodd et al., 2008).

NAC has been shown to reduce craving and cue extinction in animal models of both cocaine and opiate dependence (Mardikian, 2007; Zhou and Kalivas, 2008; Asevedo et al., 2014). There is evidence that glutamate and in particular the cystine-glutamate exchange system, mediate drug intake, craving and behavioral sensitization in preclinical models of addiction (Bossert et al., 2004). In addictions, glutamate, which is restored by NAC, is a core determinant of relapses (Schmaal et al., 2011). NAC may reduce craving and reward behaviors in nicotine dependence, which are both modulated by glutamate (Dean et al., 2011). NAC by restoring glutamate levels at the inhibitory GlutR2/3 pre-synaptic receptor may reduce the reinstatement of drug seeking (Kalivas and Volkow, 2005). Treatment with NAC by activating cystine-glutamate exchange may prevent withdrawal and craving in addiction (Kolb 2011). Moreover, NAC can improve some of the damage caused by tobacco smoke exposure, such oxidative damage to lung and other tissues (Gould, et al., 2011).

There are only two studies that examined treatment with NAC for smoking cessation. A first small placebo controlled study with 29 nicotine dependent patients used 2.4g/day of NAC as a treatment for tobacco cessation. There were no significant differences in exhaled carbon monoxide ( $CO_{EXH}$ ) levels between patients treated with NAC and placebo, and no significant difference between NAC and placebo treatment in the daily use of cigarettes (Knackstedt et al., 2009). A second pilot double-blind controlled study examined the effects of NAC 3.6g/day (n=10) versus placebo (n=12) on smoking-reward behaviors (Schmaal et al., 2011). These authors found that smokers treated with NAC reported that the first cigarette after an abstinence period of 3.5 days was significantly less rewarding than reported by subjects who were treated with placebo. The authors

1  
2 also reported a non-significant trend toward fewer withdrawal symptoms in the patients treated with  
3  
4 NAC (Schmaal et al., 2011). All in all, these two studies provide inconsistent evidence that NAC  
5  
6 may have some efficacy in the treatment of tobacco use disorder.  
7

8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

There is a strong comorbidity between mood disorders, including depression, and tobacco use disorder (Bortolasci et al., 2014; Nunes et al., 2012; 2014; 2013). Tobacco use disorder is two to four times more likely to be diagnosed in patients with psychiatric and substance use disorder compared to the general population. In major depressive disorder the prevalence of tobacco use disorder may be as high as 40% to 60% (Anthenelli, 2014). There is some evidence that NAC has clinical efficacy in unipolar depression and bipolar disorder (Berk et al., 2008a, 2014; Magalhaes et al., 2013). A 6-month trial in bipolar disorder (n=75) showed large effect sizes for the treatment of depression, and the Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire and functioning (Berk et al., 2008a). Such strong efficacy findings for depressive symptoms with NAC suggest that, in addition to the previously highlighted mechanisms of reducing craving and drug-seeking behavior, NAC may potentially be of benefit in alleviating dysphoric/depressive symptoms that are common in nicotine withdrawal states.

The aim of this study was to delineate whether NAC (3 g/day) has a clinical efficacy in treating tobacco use disorder by reducing both daily cigarette use and CO<sub>EXH</sub>, and whether these effects are associated with reductions in severity of depression.

## 2. Experimental Procedures

### 2.1. Study participants

The study was conducted at the Center of Smoking Cessation, at Londrina State University (UEL), Brazil. We included 34 outpatients with tobacco use disorder. They received monthly Group Behavioral Therapy treatments before and during the course of the study. All were current smokers and were refractory to first-line smoking cessation treatments, which included nicotine replacement therapy, bupropion or varenicline (Anthenelli, 2014). Subjects were men and women aged 18-65

1 years of all ethnicities.

2  
3  
4 The diagnosis of tobacco use disorder was made by a research psychiatrist using a  
5 Portuguese translation of the semi-structured DSM-IV interview (SCID) (Del Ben et al., 2001). We  
6 diagnosed “current smokers” according to the US Centers for Disease Control and Prevention  
7 (CDC) criteria, i.e. individuals who and at the time of interview reported smoking every day or some  
8 days and had during their lifetime smoked at least 100 cigarettes (CDC, 2011). We included  
9 individuals with and without mood disorders. Females of childbearing potential who were sexually  
10 active were only included if they were using effective contraception. Exclusion criteria were:  
11 unstable systemic disease that requires medical treatment, active gastrointestinal ulcers, pregnancy  
12 or breast-feeding and a history of anaphylactic reaction to NAC or any other component of the  
13 preparation. All participants had results in the normal range on routine laboratory tests, such as  
14 hemogram, aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT) and creatinine. The study  
15 period extended from January 2013 until March 2014. All patients gave written informed consent.  
16 The study was approved by the Ethics Research Committee of UEL. The study was registered on  
17 clinicaltrials.gov number NCT02124525.  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36

## 37 2.2. Measurements

38  
39 Prior to randomization into the clinical trial, all participants underwent a semi-structured  
40 interview and provided information on socio-demographic and clinical data and current and lifetime  
41 smoking history. We also scored the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence (FTND) and used  
42 this scale to assess the severity of tobacco by dependence (Fagerstrom and Schneider, 1989). The  
43 test was translated and adapted to Portuguese by Carmo and Pueyo (2002). The FTND is a six items  
44 scale and is scored 0-10. We used a cutoff point for FTND nicotine dependence  $> 5$  (Storr et al ,  
45 2004; Reichert et al, 2008) and accordingly dichotomized the study group in two study samples.  
46 The number of pack-years was calculated according to the definition: the number of cigarettes  
47 smoked per day multiplied by number of years smoked and divided by 20 (1 pack has 20  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1 cigarettes).

2  
3  
4 The primary (daily number of cigarettes used) outcome measurement was collected by face-  
5 to-face interviews by a trained, senior psychiatrist using a semi-structured interview at baseline and  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
The secondary outcome measure of smoking reduction was evaluated using  
exhaled carbon monoxide (CO<sub>EXH</sub>). The latter was measured at baseline and 4, 8 and 12 weeks later  
using a Micro CO Meter with an electrochemical sensor (Micro CO - Micro Medical Ltd,  
Rochester, Kent, UK). All participants were instructed to breathe deeply and to hold their breath for  
20 seconds and then to exhale slowly and completely through a mouthpiece. A cut-off point for  
CO<sub>EXH</sub> levels ≤ 6ppm was used as a criterion for smoking cessation (Middleton et al., 2000).

The third outcome measure, i.e. severity of depression, was assessed using the Hamilton  
Depression Rating Scale - 17 items (HDRS). For the HDRS, a score of 0-7 is generally accepted to  
be within the normal range (or in clinical remission), while a score of 20 or higher indicates at least  
moderate or severe depression. The HDRS was translated and adapted for the Brazilian population  
(Moreno and Moreno, 1998).

The Sheehan Disability Scale, a self-rated scale, was used to assess the disability in three  
areas: 1) occupational, 2) social life and leisure, 3) family life, activities and household  
activities. Items are scored from 0 to 10: 0-3 indicates mild, 4-6 moderate and 7-10 severe disability  
(Sheehan et al, 1996). Anthropometric measurements were conducted, including height and body  
weight. The body mass index was calculated as the ratio of body weight (kg) / height (m)<sup>2</sup>. We  
measured systolic and diastolic blood pressures using a mercury sphygmomanometer on the right  
arm with the subject in sitting position after 10 min of rest. The average value of two  
measurements, 5 minutes apart, was used.

The primary and secondary outcome measures, the Sheehan Disability Scale and BMI were  
measured at baseline and 4, 8 and 12 weeks later. The HDRS score and blood pressure were  
measured at baseline and at endpoint.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

### 2.3. Study Design and Procedures

This randomized clinical trial was designed to investigate the efficacy of NAC as a treatment for tobacco use disorder. Participants (n=34) were randomized into two groups (17 patients in each group) in a double-blind manner to receive NAC or indistinguishable placebo. The dose of NAC was 3g/day administered in 500 mg capsules in two daily doses, 3 capsules in the morning and 3 in the evening. This dosage was based on previous studies in which similar dosages had shown to be effective and well tolerated.

### 2.4. Statistical analyses

We checked baseline data, including clinical and socio-demographic data for balance between the NAC and placebo group using analysis of variance (ANOVA) and analyses of contingency tables ( $\chi^2$ -tests). We performed three types of analyses: a) a conventional intention-to-treat (ITT) analysis on the basis of an as randomized approach with inclusion of all patients treated or not; b) a modified ITT (mITT) with an as treated (AT) protocol design, i.e. we included only patients who started treatment and who had at least one rating one month after stating the treatment; and c) the per protocol (PP) approach whereby only patients without major protocol violations were included. The primary outcome measure was a significant reduction in the daily cigarette use. The secondary outcome measures were reductions in CO<sub>EXH</sub>. The tertiary outcome measure was a reduction in the HDRS score. Other outcome measures included systolic and diastolic blood pressure, creatinine, AST, ALT and quality of life measurements. We used different types of statistical analyses on the outcome measurements: a) endpoint analyses using the LOCF (last observation carried forward) method. Toward this end we performed generalized linear model (GLM) analyses with the endpoint measurements as dependent variables and the baseline levels and treatment modality as predictor variables. b) RM design ANOVAs, which considered baseline and the endpoint measurement as time effect and treatment (NAC versus placebo) as factor; the interaction time X treatment was the primary outcome in these analyses. c) Mixed model repeated

1 measurement (MMRM) analyses. Endpoint analysis using the LOCF method and GLM analyses  
2  
3 were the primary statistical tests. Side effects were analyzed by using Fisher's exact probability test  
4  
5 and analysis of contingency tables ( $\chi^2$ -tests). Repeated measurements of binary data over time were  
6  
7 assessed using the non-parametric McNemar test. We analyzed the data using SPSS (version 20).  
8  
9 Statistical significance was set at  $\alpha=0.05$  (two tailed).  
10  
11  
12  
13  
14

## 15 5. Results

### 16 5.1. Socio-demographic and clinical data

17  
18 **Figure 1** shows the CONSORT flow diagram illustrating the progress of the patients  
19 through the trial. Of the 40 individuals screened for inclusion and exclusion criteria, 34 were  
20 randomized to enter the study. Three randomized patients declined to participate (all three were  
21 randomized to the placebo group). Therefore, 17 patients allocated to the NAC treatment arm and  
22 14 patients allocated to the placebo treatment arm started the study. One month later, 27 patients  
23 continued to participate in the study, i.e. 16 in the NAC group and 11 in the placebo group. Two  
24 months after starting treatment 20 patients participated, i.e. 12 in the NAC group and 8 in the  
25 placebo group. Eighteen patients completed the treatment protocol without major violations of the  
26 protocol and thus participated in the study for the full 3 months. Eleven patients were in the  
27 NAC and seven in the placebo treatment groups. Thus, at endpoint there were 6 dropouts in the NAC  
28 group and 10 in the placebo group. The causes for dropouts in the study were refusal to take  
29 medication (3 patients), having family and/or social matters (8 patients), and referral for clinical  
30 problems (5 patients). The clinical treatment merging adverse effects reported as causes of  
31 discontinuation were nausea in 2 patients allocated to the NAC group, and general clinical problems  
32 not related to the intervention in the other cases.  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52

53 **Table 1** compares the clinical and socio-demographic data between both the NAC and  
54 placebo treatment groups. There were no significant differences at baseline in socio-demographic  
55 and clinical characteristics, i.e. age, years of education, smoking behavior variables including onset  
56  
57  
58  
59  
60

1 of tobacco use, years of smoking, Sheehan disability scale, FTND score, cigarettes consumed per  
2  
3  
4 day, lifetime cigarette consumption, depressive disorders, BMI, and BP, between the two treatment  
5  
6 groups.  
7  
8  
9

## 10 11 **5.2. Effects of treatment on the primary outcome index**

12 **Figure 2** shows the effects of treatment with NAC and placebo on the primary and  
13 secondary outcome measurements. In the ITT GLM analysis performed on 31 subjects, we found  
14 that the number of cigarettes smoked at endpoint was significantly lower in the NAC group  
15 compared to the placebo group (Wald=9.52, df=1, p=0.002; there were significant effects of  
16 baseline daily cigarette number: Wald=43.03, df=1, p<0.001). RM design ANOVA performed on  
17 the time series of cigarette smoking showed a significant interaction time X treatment (F=8.77,  
18 df=1/29, p=0.006), a significant effect of time (F=29.65, df=1/29, p<0.001) but no overall  
19 difference between NAC and placebo (F=0.83, df=1/29, p=0.364). The mITT GLM analysis  
20 performed on 27 subjects (treated as per protocol) showed that the endpoint daily cigarette usage  
21 was significantly lowered by treatment with NAC compared to the placebo group (Wald=7.38, df=1,  
22 p=0.007; there were significant effects of baseline number of cigarettes/day: Wald=39.15, df=1,  
23 p<0.001). MMRM analysis showed comparable results. In the PP GLM analysis performed on 18  
24 subjects, we found that there was a trend toward a significant effect of NAC reducing daily cigarette  
25 use as compared with placebo (Wald=3.23, df=1, p=0.072; there were significant effects of baseline  
26 cigarette use: Wald=24.05, df=1, p<0.001). The  $\Delta$  (mean  $\pm$ SD) daily number of cigarettes from  
27 baseline to three months later was -10.9  $\pm$ 7.9 in NAC-treated versus -3.2  $\pm$ 6.1 in placebo-treated  
28 patients (F=8.77, df=1/29, p=0.006).  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52

## 53 **5.3. Effects of treatment on secondary outcomes**

54 **Figure 2** shows the effect of NAC versus placebo on CO<sub>EXH</sub>. In the ITT GLM analysis we  
55 found that endpoint CO<sub>EXH</sub> was significantly lower in the NAC treatment group than in the placebo  
56  
57  
58  
59  
60

1 group (Wald=9.29, df=1, p=0.002; there was a significant effect of baseline CO<sub>EXH</sub>: Wald=13.96,  
2  
3 df=1, p<0.001). RM design ANOVA performed on the time series of CO<sub>EXH</sub> showed a significant  
4  
5 interaction time X treatment (F=12.20, df=1/29, p=0.002), a significant effect of time (F=21.79,  
6  
7 df=1/29, p<0.001) but no overall difference between NAC and placebo (F=0.00, df=1/29,  
8  
9 p=0.932). In the mITT GLM analysis, we found that endpoint CO<sub>EXH</sub> was significantly lowered by  
10  
11 treatment with NAC compared to the placebo group (Wald=5.60, df=1, p=0.018; there were  
12  
13 significant effects of baseline CO<sub>EXH</sub>: Wald=6.22, df=1, p=0.013). MMRM analysis showed  
14  
15 comparable results. In the PPGLM analysis we found that there was a trend toward a significant  
16  
17 effect of NAC reducing CO<sub>EXH</sub> (Wald=2.55, df=1, p=0.11; there were also no significant effects of  
18  
19 baseline number of CO<sub>EXH</sub>: Wald=1.91, df=1, p=0.167).  
20  
21  
22

23 The  $\Delta$  (mean  $\pm$ SD) CO<sub>EXH</sub> from baseline to three months later was -10.4  $\pm$ 8.6 in NAC-  
24  
25 treated patients versus -1.5  $\pm$ 4.5 in placebo-treated patients (F=12.20, df=1/29, p=0.002). There was  
26  
27 a significant correlation between the  $\Delta$  CO<sub>EXH</sub> and  $\Delta$  daily cigarette usage (r=0.705, p<0.001, n=31).  
28  
29 In NAC-treated subjects there was a significantly greater quit rate (as defined by CO<sub>EXH</sub> < 6 ppm),  
30  
31 i.e. 8/17 (McNemar test: p=0.008), whereas in placebo treated patients no such effect was found,  
32  
33 i.e. 3/14 (p=0.250).  
34  
35  
36  
37  
38  
39

#### 40 5.4. Effects of treatment on other outcome measurements and side effects

41 **Table 2** shows the effects of treatment on other outcome measurements according to  
42  
43 PPGLM analyses. We found a significant effect of NAC treatment reducing the HDRS score as  
44  
45 compared with placebo. Figure 2 shows the effect of treatment on the HDRS score. There were no  
46  
47 significant correlations between the  $\Delta$  HDRS (from baseline to endpoint) and  $\Delta$  number of daily  
48  
49 cigarettes (r=0.316, p=0.201, n=18) or  $\Delta$  CO<sub>EXH</sub> (r=0.14, p=0.577 n=18). There was also a  
50  
51 marginally significant effect of NAC reducing the BMI. There were no significant effects of NAC  
52  
53 versus placebo treatment on the other measurements (see Table 2).  
54  
55  
56

57 Adverse events were monitored at each contact and they are summarized in **Table 3**. No  
58  
59  
60

1  
2 serious treatment emerging adverse events were reported during the course of the study. The most  
3  
4 common adverse effect was nausea and some patients reported treatment emergent diarrhea, skin  
5  
6 allergy and respiratory allergies. There were no significant differences in any of these adverse  
7  
8 events between patients treated with NAC or placebo.  
9

## 10 11 12 13 **6. Discussion**

14  
15 In this study we found that treatment with NAC in combination with addiction-focused  
16  
17 cognitive behavioral therapy during three months significantly impacted the primary and secondary  
18  
19 outcome measures, i.e. reducing the daily number of cigarettes used ( $\Delta$  mean  $\pm$ SD =  $-10.9 \pm 7.9$  in the  
20  
21 NAC versus  $-3.2 \pm 6.1$  in the placebo group) and CO<sub>EXH</sub> levels ( $\Delta$  mean  $\pm$ SD =  $-10.4 \pm 8.6$  ppm versus  
22  
23  $-1.5 \pm 4.5$  ppm in the placebo group) in patients with therapy-resistant tobacco use disorder. 47.1% of  
24  
25 those treated with NAC versus 21.4% of placebo-treated patients were able to quit smoking (as  
26  
27 defined by CO<sub>EXH</sub> < 6 ppm). In our study, the NAC-induced reductions in CO<sub>EXH</sub> were significantly  
28  
29 correlated to those in daily cigarette use. In aggregate, these data consolidate the evidence that NAC  
30  
31 significantly improves tobacco use disorder. The results of our study extend those of previous  
32  
33 suggestions that treatment with NAC may reduce logged daily use of cigarettes (Knackstedt et al.,  
34  
35 2009), although these authors were unable to find effects of NAC on CO<sub>EXH</sub>.  
36  
37

38  
39 Overall, NAC treatment (3 g/day) was well tolerated and only few participants reported  
40  
41 adverse effects, nausea being the most frequent, not exceeding that of placebo. NAC is generally a  
42  
43 well-tolerated treatment across a number of different conditions and illnesses (Berk et al., 2012).  
44  
45

46  
47 Another important finding is that treatment with NAC significantly reduced the HDRS score  
48  
49 from baseline to 3 months later. It has been shown that NAC has a clinical efficacy in the depressed  
50  
51 phase of bipolar disorder reducing the severity of depressive symptoms (Dean et al., 2011, Berk et  
52  
53 al., 2008a). In addition, this study replicates the efficacy of NAC in the management of unipolar  
54  
55 depression, showing arguably more robust effects (Berk et al., 2014). While this may be due to  
56  
57 participant selection or methodological issues, dose may be a critical factor. This study used a 3g  
58  
59  
60

1 daily dose, compared to 2g in the original study. There is some albeit weak dose finding data  
2 suggesting that the higher dose may be of greater efficacy (Garcia et al., 2013). Mood effects of NAC  
3 may be important as tobacco use is associated with mood changes, including depressive symptoms,  
4 and functional impairment (Pasco et al., 2008). Depressive smokers more strongly endorse beliefs  
5 that smoking reduces negative affect and craving (Weinberger et al., 2011). In the present study,  
6 however, we found that the reduction in cigarette use and CO<sub>EXH</sub> levels were not related the NAC-  
7 induced changes in the HDRS score. Thus, the effects of NAC on tobacco use disorder occur  
8 independently from the antidepressant effects of NAC. However, the most robust meta-analytic  
9 evidence shows that smoking cessation is associated with long term improvement in mental health  
10 (Taylor et al., 2014).  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23

24 Another finding of our study is that treatment with NAC may reduce BMI without any  
25 effects on blood pressure. During tobacco withdrawal, body weight increases on average 2-3 kg  
26 (American psychiatric Association, 2013). This is important as worry about weight gain may be a  
27 disincentive to quitting, and this may be a greater factor in females (Odebrecht Vargas Nunes et al.,  
28 2013). Non-significant decreases in weight with NAC have been seen in other human trials and in  
29 preclinical models, and these data are thus concordant with the published literature (Souza et al.,  
30 2011; Berk et al., 2008b). Our findings thus suggest that treatment with NAC may have another  
31 advantage since it does not induce weight gain.  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41

42 Quality of life is another important issue as many patients with tobacco use disorder show a  
43 decreased quality of life. This is important as the diagnosis of tobacco use disorder is more  
44 associated with work disability (Nunes et al., 2012, Vargas et al., 2013). There are now many  
45 placebo-controlled trials using treatment with NAC in different conditions and illnesses showing  
46 significant benefits in quality of life parameters (Morris et al., 2014). In the present study, however,  
47 we were unable to detect a significant effect of NAC treatment on quality of life measurements.  
48 This may be explained by a relative shorter duration of treatment (3 months) and the smaller  
49 number of patients included.  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2 The findings should be interpreted in the context of a number of limitations. Firstly, the  
3 present double blind, randomized, placebo-controlled trial was a pilot study and consequently  
4 examined a small sample of patients. Nevertheless, we recruited patients with therapy-resistant  
5 tobacco use disorder who additionally showed many years of smoking and a high lifetime cigarette  
6 consumption. Secondly, the generalizability of the results of this study to the broad population of  
7 the tobacco users is limited as we only included patients between 18 and 65 years old and we did  
8 not examine the comorbidity of tobacco use disorders with several medical and psychiatric  
9 illnesses. Thirdly, follow-up studies are needed to investigate the maintenance treatment effects of  
10 NAC.  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21

22 The clinical efficacy of NAC in tobacco use disorder may be explained by its effects on  
23 craving and reward behaviors, which are in part modulated by glutamate metabolism (Dean et al.,  
24 2011). Another theory revolves around the effects of NAC on immune-inflammatory and oxidative  
25 and nitrosative (IO&NS) pathways in relation to serotonin metabolism. Recently, we found that  
26 both tobacco use disorder and mood disorders are associated with the STin2.12 (a 17-bn variable  
27 number of tandem repeats in the functional 5-HTT intron) allele, leading to a lowered availability of  
28 serotonin (Pizzo de Castro et al., submitted). Both tobacco use disorder and depression are also  
29 accompanied by activation of IO&NS pathways, which in turn through induction of indoleamine  
30 2,3-dioxygenase cause a depletion of tryptophan thereby driving further decreases in serotonin  
31 (Leonard and Maes, 2012; Nunes et al., 2013). There is now evidence that nicotine has short term  
32 antidepressant effects by increasing the metabolism of serotonin (O'Loughlin et al., 2003;  
33 Hernandez-Lopez et al., 2013; Khadrawy et al., 2011; Vieyra-Reyes et al., 2009). Nicotine  
34 dependence may therefore be regarded as an operational conditioned response aiming to  
35 compensate the depleted serotonergic metabolism in specific brain areas. NAC treatment by  
36 attenuating IO&NS pathways (Morris et al., 2014) may therefore dampen the IO&NS forces that  
37 drive serotonin depletion. Such an effect would attenuate the use of nicotine and thus lead to an  
38 improvement in tobacco use disorder. NAC has robust effects on glutathione, while smoking is  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1 associated with reduced peripheral as well as brain glutathione levels (Chitty et al., 2014). The  
2 extent to which glutathione changes are related to the efficacy of NAC in addiction is however  
3 unknown (Berk et al., 2008b).  
4  
5  
6  
7

8 All in all, our findings provide some evidence that treatment with NAC 3g/day may  
9 significantly augment the efficacy of behavioral therapy in the treatment of tobacco use disorder.  
10 Moreover, our results show an effect of NAC reducing depressive symptoms during smoking  
11 cessation, and provide indirect evidence supporting the use of a 3 g daily dose rather than a 2 g  
12 daily dose in future studies. Another factor regarding NAC treatment is that it does not increase  
13 body weight and may even reduce the BMI. These data should serve as a hypothesis-generating  
14 stimulus for further clinical trials to clarify the role of NAC in the treatment of tobacco use disorder  
15 and in the reduction of IO&NS pathways that are associated with this condition.  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27

#### 28 **Funding**

29 This study was supported by Health Sciences Postgraduate Program at Londrina State  
30 University, Paraná, Brazil (UEL), and Phloracea Pharmaceuticals, Londrina, Paraná, Brazil.  
31  
32  
33  
34  
35  
36

#### 37 **Acknowledgements**

38 The authors wish to thank the Centre of Approach and Treatment for Smokers at Londrina  
39 State University, Paraná, Brazil (UEL).  
40  
41  
42  
43

44 MB is supported by a NHMRC Senior Principal Research Fellowship 1059660.

45 MM is supported by a CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e  
46 Tecnológico) PVE fellowship and the Health Sciences Graduate Program fellowship, Londrina  
47 State University (UEL).  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54

#### 55 **Competing interests**

56 The authors declare that they have no competing interests.  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

#### Authors' contributions

All authors contributed equally to the writing up of this paper.

#### References

- Antonelli, RC (2014) Nicotine-related disorders. In: Gabbard, GO Gabbard's treatment of Psychiatric disorders- DSM-5 Edition. (5 th ed.) Washington: American Psychiatric Publishing, pp. 871-883.
- American Psychiatric Association (2013) Tobacco-Related Disorders of DSM-5. In: American Psychiatric Association, Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.), pp. 571-577.
- Azevedo E, Mendes AC, Berk M and Brietzke E (2014) Systematic review of N-acetylcysteine in the treatment of addictions. Rev Bras Psiquiatr. Epub ahead of print 18 may 2014 DOI: 10.1590/1516-4446-2013-1244.
- Berk M, Copolov DL, Dean O, Lu K, Jeavons S, Schapkaiz I, Anderson-Hunt M, Judd F, Katz F, Katz P, Ording-Jespersen S, Little J, Conus P, Cuenod M, Do KQ and Bush AI (2008a.) N-acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia--a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Biol Psychiatry 64: 361-8.
- Berk M, Ng F, Dean O, Dodd S and Bush AI (2008b) Glutathione: a novel treatment target in psychiatry. Trends Pharmacol Sci. 29 (7): 346-51.

1 Berk M, Dean OM, Cotton SM, Gama CS, Kapczinski F, Fernandes B, Kohlmann K, Jeavons S,  
2  
3 Hewitt K, Moss K, Allwang C, Schapkaitz I, Cobb H, Bush AI, Dodd S, Malhi GS (2012)  
4  
5 Maintenance N-acetyl cysteine treatment for bipolar disorder: a double-blind randomized placebo  
6  
7 controlled trial. BMC Med. 10:91.  
8  
9

10  
11  
12 Berk M, Malhi GS, Gray LJ and Dean OM (2013) The promise of N-acetylcysteine in  
13  
14 neuropsychiatry. Trends Pharmacol Sci 34 (3): 167-77.  
15  
16

17  
18  
19 Berk M, Dean OM, Cotton SM, Jeavons S, Tanius M, Kohlmann K, Hewitt K, Moss K, Allwang  
20  
21 C, Schapkaitz I, Robbins J, Cobb H, Ng F, Dodd S, Bush AI and Malhi GS (2014) The Efficacy of  
22  
23 Adjunctive N-Acetylcysteine in Major Depressive Disorder: A Double-Blind, Randomized,  
24  
25 Placebo-Controlled Trial. J. Clin. Psychiatry, [In Press]  
26  
27

28  
29  
30 Bernstein SL, Boudreaux ED, Cabral L, Cydulka RK, Schwegman D, Larkin GL, Adams AL,  
31  
32 McCullough LB and Rhodes KV (2008) Nicotine dependence, motivation to quit, and diagnosis  
33  
34 among adult emergency department patients who smoke: a national survey. Nicotine Tob. Res. 10:  
35  
36 1277-82  
37  
38

39  
40  
41 Bortolasci C C, Vargas H O, Souza-Nogueira A, Barbosa D S, Moreira E G, Nunes S O, Berk M  
42  
43 and Dodd S, Maes M (2014) Lowered plasma paraoxonase (PON)1 activity is a trait marker of  
44  
45 major depression and PON1 Q192R gene polymorphism-smoking interactions differentially predict  
46  
47 the odds of major depression and bipolar disorder. J Affect Disord. 159: 23-30.  
48  
49

50  
51  
52 Bossert J M, Liu SY, Lu L and Shaham YA (2004) A role of ventral tegmental area glutamate in  
53  
54 contextual cue-induced relapse to heroin seeking. J. Neurosci. 24: 10726-30.  
55  
56  
57  
58  
59  
60

- 1  
2 Carmo JT and Pueyo AA (2002) Adaptation to Portuguese of the Fagerstrom Test for Nicotine  
3  
4 Dependence (FTND) to assess dependence and tolerance to nicotine in smokers. Rev. Bras. Med. 59  
5  
6 (1-2): 73-80.  
7  
8  
9  
10  
11 Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (2011) Quitting smoking among adults: United  
12  
13 States, 2001-2011. MMWRMorb Mortal Wkly Rep. 60(44): 1513-1519.  
14  
15  
16  
17 Chitty KM, Lagopoulos J, Hickie IB and Hermens, DF (2014) The impact of alcohol and tobacco  
18  
19 use on in vivo glutathione in youth with bipolar disorder: An exploratory study. J Psychiatr Res.  
20  
21 Epub ahead of print 18 may 2014. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2014.03.024  
22  
23  
24  
25  
26 Danovitch I (2011) The clinical assessment and treatment of nicotine dependence. Focus 9(1): 15-  
27  
28 24.  
29  
30  
31  
32  
33 Dean O, Giorland F and Berk M (2011) N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence  
34  
35 and potential mechanisms of action. J. Psychiatry Neurosci. 36(2): 78-86.  
36  
37  
38  
39 Del Ben CM, Vilela JAA, Crippa JAS, Hallak JEC, Labate CM and Zuardi AW (2001) Reliability  
40  
41 of the "Structured Clinical Interview for DSM - IV" - clinical. version translated into Portuguese.  
42  
43 Rev. Bras. Psychiatr. 23 (3), 156-159.  
44  
45  
46  
47  
48  
49 Dodd S, Dean O, Copolov D L, Malhi GS and Berk M (2008) N-acetylcysteine for antioxidant  
50  
51 therapy: pharmacology and clinical utility. Expert Opin. Biol. Ther. 8: 1955-1962.  
52  
53  
54  
55 Ezzati M and Lopez AD (2003) Estimate of global mortality attributable to smoking in 2000.  
56  
57 Lancet, 362: 847-852.  
58  
59  
60

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Fagerström KO and Schneider NG (1989) Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *J. Behav. Med.* 12:159-182.

Garcia RJ, Francis L, Dawood M, Lai ZW, Faraone SV and Perl A (2013) Attention deficit and hyperactivity disorder scores are elevated and respond to N-acetylcysteine treatment in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 65 (5): 1313-1318.

Gould N S, Min E, Gauthier S, Martin R J, Day B J (2011) Lung glutathione adaptive responses to cigarette smoke exposure. *Respir. Res.* 12: 133.

Hernandez-Lopes S, Gardunõ J and Mihailescu S (2013) Nicotinic modulation of serotonergic activity in the dorsal raphe nucleus. *Reviews in the Neurosciences* 24 (5): 455–469

Hughes JR and Hatsukami D (1986) Signs and symptoms of tobacco withdrawal. *Arch. Gen. Psychiatry.* 43: 289-294.

Khadrawy YA, El-Shamy KAI and Mohamed SI (2011) Nicotine restores monoamine neurotransmitter changes in the cortex and hippocampus of reserpinized rats as a model of depression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 15: 863-870

Knackstedt LA, LaRowe S, Mardikian P, Malcom R, Upadhyaya H, Hedden S, Markou A and Kalivas PW (2009) The role of cystine glutamate exchange in nicotine dependence in rats and humans. *Biol. Psychiatry* 65: 841-845.

- 1  
2 Kalivas P and Volkow N (2005) The neural of addiction: a pathology of motivation and choice .  
3  
4 Am. J. Psychiatry 162(8): 1403-1413.  
5  
6  
7  
8  
9 Koob, G (2011) Neurobiology of addiction. Focus 9(1): 55- 65.  
10  
11  
12  
13 LaRowe SD, Myrick H, Hedden S, Mardikian P, Saladin M, McRae A, Kalivas P, McFarland K,  
14  
15 Malcom R and Brady K (2006) Safety and tolerability of N-acetyl-cysteine in cocaine –dependent  
16  
17 individuals. The America Journal on Addiction 15 (1): 105-110.  
18  
19  
20  
21  
22 La Rowe SD, Myrick H, Hedden S, Mardikian P, Saladin M, McRae A, Brady K, Kalivas PW and  
23  
24 Malcolm R (2007) Is cocaine desire reduced by N-acetylcysteine? Am. J. Psychiatry 164: 1115-  
25  
26 1117.  
27  
28  
29  
30  
31 Leonard B and Maes M (2012) Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation,  
32  
33 inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play  
34  
35 a role in the pathophysiology of unipolar depression. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 36:  
36  
37 764–785  
38  
39  
40  
41  
42 Mardikian, P. N., LaRowe, S. D., Hedden, S., Kalivas, P. W. & Malcolm, R. J., 2007. An open-  
43  
44 label trial of Nacetylcysteine for the treatment of cocaine dependence: a pilot study. Progress in  
45  
46 Neuropsychopharmacol & Biological Psychiatry 31(2), 389-94  
47  
48  
49  
50  
51 Moreno, R. A., Moreno D.H., 1998. Hamilton and Montgomery &Asberg depression rating scales.  
52  
53 Rev. Psychiatr. Clin . 25 (5), 262-272.  
54  
55  
56  
57  
58 Morris G, Anderson G, Dean O, Berk M, Galecki P, Martin-Subero M and Maes M (2014) The  
59  
60

1  
2 Glutathione System: A New Drug Target in Neuroimmune Disorders. *Molecular Neurobiology*.

3  
4 Epub ahead of print 18 april. 2014DOI: 10.1007/s12035-014-8705-x  
5  
6  
7

8  
9 Nunes SO, Vargas HO, Brum J, Prado E, Vargas MM, Castro MR and Berk M (2012) A  
10  
11 comparison of inflammatory markers in depressed and nondepressed smokers. *Nicotine Tob. Res.*  
12  
13 14: 540-546.  
14  
15

16  
17 Nunes SOV, Vargas HO, Prado E, Barbosa DS, Melo LP, Moylan S, et al. (2013). The shared role  
18  
19 of oxidative stress and inflammation in major depressive disorder and nicotine dependence.  
20  
21 *Neurosc Biobehav Rev.* 37(8):1336-345.  
22  
23

24  
25  
26 Nunes SOV, De Castro MRP, Watanabe MAW, Guembarovski RL, Vargas HO, Reiche EM,  
27  
28 Kaminami HM, Dodd S and Berk M (2014) Genetic polymorphisms in glutathione-S-transferases  
29  
30 are associated with anxiety and mood disorders in nicotine dependence. *Psychiatr Genet.* 24 (3): 87-  
31  
32 93.  
33  
34

35  
36  
37 O'Loughlin J, Lambert M, Karp I, McGrath J, Gray-Donald K, Barnett TA, Delvin EE, Levy E and  
38  
39 Paradis G (2008) Association between cigarette smoking and C-reactive protein in a representative,  
40  
41 population-based sample of adolescents. *Nicotine & Tobacco Research*, 10: 525-532  
42  
43

44  
45  
46 Pasco JA, Williams LJ, Jacka FN, Ng F, Henry MJ, Nicholson GC and Kotowicz MA (2008)  
47  
48 Tobacco smoking as a risk factor for major depressive disorder: population-based study. *The Brit*  
49  
50 *Jour Psych.* 193: 322-326  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

Reichert J, Araújo AJ, Gonçalves CMC, Godoy I, Chatkin JM and Sales MPU, Santos SRRA (2008) BTS guidelines: guidelines for smoking cessation - 2008 . J. Bras. Pneumol. 34 (10): 845-80.

Sheehan DV, Harnett-Sheehan K and Raj BA (1996) The measurements of disability. International clinical psychopharmacology 3(III Suppl.):89-95.

Schmaal L, Berk L, Hulstijn KP, Cousijn J, Wiers RW and Van den Brink W (2011) Efficacy of N-acetylcysteine in the treatment of nicotine dependence: a double blind placebo-controlled pilot study. Eur. Addict. Res. 17: 211-216.

Souza GA, Ebaid GX, Seiva FR, Rocha KH, Galhardi CM, Mani F and Novelli EL (2011) N-acetylcysteine an allium plant compound improves high-sucrose diet-induced obesity and related effects. Evid Based Complement Alternat Med. 8 (1): 1-7.

Stahl SM (2013) Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications. (4thed.) New York: Cambridge University Press.

Storr CL, Reboussin BA and Anthony JC (2005) The Fagerstrom test for nicotine dependence : a comparison of standard scoring and latent class analysis approaches . Drug Alcohol Depend. 80 (2), 241-250.

Taylor G, McNeill A, Girling A, Farley A, Lindson-Hawley N and Aveyard P (2014) Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. BMJ.13, 348, g1151.

1  
2 Vieyra-Reyes P, Venebra-Muñoz A, Rivas-Santiago B and García-García F (2009) Acción de la  
3  
4 nicotina como antidepresivo y regulador del sueño en sujetos deprimidos. Rev Neurol. 49 (12), 661-  
5  
6 667  
7

8  
9  
10  
11 Weinberg A, Georg T and Mc Knee S (2011). Differences in smoking expectancies in smokers  
12  
13 with and without a history of major depression. Addictive Behaviors 36, 434-437.  
14

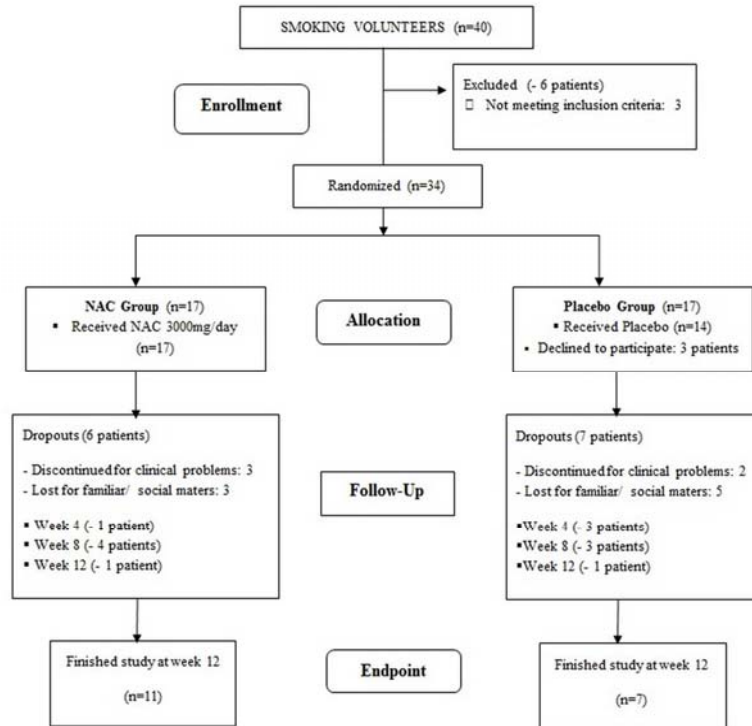
15  
16  
17 World Health Organization (2013) Draft action plan for the prevention and control of non-  
18  
19 communicable diseases 2013–2020. Geneva: World Health Assembly. [online]: Available at:  
20  
21 [http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA66/A66\\_9-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_9-en.pdf). (accessed 18 may 2014).  
22  
23

24  
25  
26 Zhou W and Kalivas P W (2008) N-acetylcysteine reduces extinction responding and induces  
27  
28 enduring reductions in cue- and heroin-induced drug-seeking. Biol. Psychiatry 63, 338-240.  
29

30  
31  
32  
33  
34  
35 Figure 1. CONSORT flow chart.  
36

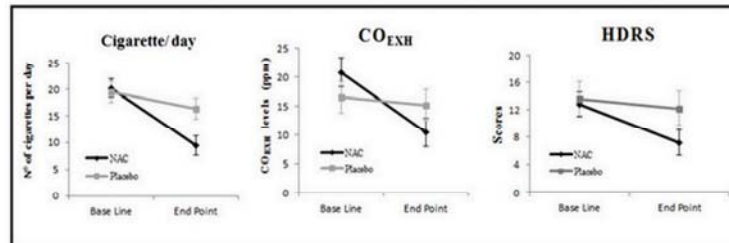
37  
38  
39 Figure 2. Effects of treatment with N-Acetylcysteine and placebo on the primary (daily cigarette  
40  
41 use) and secondary ( $CO_{EXH}$ ) outcome measurements and on the Hamilton Depression rating  
42  
43 Scale(HDRS).  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60



1302x1270mm (96 x 96 DPI)





1693x554mm (72 x 72 DPI)

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

**Table 1** Clinical and socio-demographic data of the NAC and placebo treatment groups

Characteristics	Placebo group (n=17)		NAC group (n=14)		F	df	p
	Mean	SD	Mean	SD			
Current age	51.93	7.022	50.76	11.819	0.105	1/29	0.748
Years of education	10.86	5.318	9.18	5.040	0.812	1/29	0.375
Smoking onset age	16.86	2.507	16.18	3.340	0.396	1/29	0.534
Years of smoking	35.00	7.766	33.29	11.889	0.213	1/29	0.648
Pack-years	32.64	18.519	31.43	18.369	0.038	1/29	0.846
FTND	4.50	1.743	4.82	2.186	0.201	1/29	0.657
Gender	M=7 F=10		M=2 F=12		NA	NA	0.132*

FTND: the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence

\*Fisher exact probability test

**Table 2** Effects of treatments on outcome measurements

Variable	NAC/ Placebo	Mean ( $\pm$ SD)		Treatment Effect			Effect of Baseline		
		T0 (Baseline)	Week 12 (Endpoint)	Wald	df	p	Wald	df	p
		<b>HAM-D</b>	Placebo	13.6 (4.4)	12.1 (4.6)	5.62	1	0.018	17.75
	NAC	12.7 (7.1)	7.2 (6.3)						
<b>BMI</b>	Placebo	26.2 (6.6)	26.4 (6.9)	3.98	1	0.046	916.52	1	<0.001
	NAC	27.1 (5.0)	26.5 (5.3)						
<b>SBP</b>	Placebo	121.4 (23.4)	118.9 (15.3)	0.18	1	0.893	4.42	1	0.035
	NAC	128.2 (16.7)	121.8 (13.3)						
<b>DBP</b>	Placebo	75.7 (12.7)	77.1 (11.1)	0.35	1	0.554	2.67	1	0.102
	NAC	75.5 (8.2)	79.1 (5.4)						
<b>Sheehan (Social)</b>	Placebo	3.7 (3.1)	2.6 (3.6)	0.28	1	0.594	9.62	1	0.002
	NAC	1.6 (2.5)	1.0 (2.0)						
<b>Sheehan (Work)</b>	Placebo	2.6 (3.2)	2.7 (3.9)	2.85	1	0.092	88.97	1	<0.001
	NAC	1.7 (2.5)	0.9 (2.1)						
<b>Sheehan (Family)</b>	Placebo	4.0 (3.7)	2.9 (3.0)	2.66	1	0.103	56.21	1	<0.001
	NAC	1.7 (2.5)	0.6 (1.5)						

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52  
53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60

**Table 3** Side effects reported during the course of the study

Side effects	Week 4		Week 8		Week 12		p
	<i>NAC</i>	<i>Placebo</i>	<i>NAC</i>	<i>Placebo</i>	<i>NAC</i>	<i>Placebo</i>	
Nausea	6	0	4	1	6	0	0.596
Diarrhea	1	0	0	1	0	0	0.389
Skin allergy	1	0	1	0	1	0	1
Respiratory allergy	1	0	2	0	1	0	0.497

Results of Fisher exact probability test

## 7 CONCLUSÃO

---

---

Os resultados sugerem que o tratamento com NAC combinado com a terapia comportamental parece ser uma opção de tratamento eficaz para o transtorno do uso do tabaco, por reduzir o número de cigarros diários, reduzir níveis de monóxido de carbono exalado e reduzir sintomas depressivos. No que concerne a efeitos adversos pesquisados neste ensaio clínico, em vista de queixas esporádicas nos dois grupos, a falta de mudanças nos parâmetros bioquímicos, dados antropométricos e sinais vitais, indicam boa tolerabilidade da NAC em transtorno por uso de tabaco, refratários ao tratamento de primeira linha para cessação do tabagismo do CRATT. A busca de melhores tratamentos para cessação do tabagismo contribui para redução de morbidade e mortalidade, visto que o transtorno por uso de tabaco é a maior causa de morte no mundo prevenível.

Este foi um estudo que utilizou uma amostra restrita de tabagistas refratários. Futuros estudos poderão avaliar a eficácia da medicação NAC em diferentes populações (por exemplo, jovens e em uma primeira tentativa de cessação) e em maiores amostragens. É fundamental também direcionarmos estudos que avaliem os efeitos da NAC na redução das alterações dos biomarcadores relacionados à síndrome metabólica, à inflamação e ao estresse oxidativo.



---

## REFERÊNCIAS

AMERICAN HEART ASSOCIATION. Defining and Setting National Goals for Cardiovascular Health Promotion and Disease Reduction: The American Heart Association's Strategic Impact Goal Through 2020 and Beyond. **Circulation**, Hagerstown, v.121, p. 586-613, 2010.

AMERICAN HEART ASSOCIATION. Heart Disease and Stroke Statistics – 2011 Update: A Report From the American Heart Association. **Circulation**, Hagerstown, v. 123, n. 4, p. e18-e209, 2011.

AMERICAN STROKE ASSOCIATION. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals. **American Heart Association & American Stroke Association**, Hagerstown, v. 42, p. 517-584, 2011.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Practice guideline for the treatment of patients with nicotine dependence. **American Journal of Psychiatry**, Arlington, v. 153, p. 1-31, 1996.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 4. ed. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2000.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Practice guideline for the treatment of patients with substance use disorders. In: \_\_\_\_\_. (Org.). **Practice Guidelines for the Treatment of Psychiatric Disorders**. 2. ed. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2006, p. 291–563

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Tobacco-Related Disorders of DSM-5, In: \_\_\_\_\_. (Org.). **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**. 5. ed. Alington: American Psychiatric Publishing, 2013, p. 571-577.

ANTONELLI, R. C. Nicotine-related disorders. In: GABBARD, G.O. (Org.). **Gabbard's Treatments of Psychiatric Disorders: DSM-5 Edition**. 5. ed. Arlington: American Psychiatric Publishing, 2014, p. 871-883.

AOSHIBA, K.; NAGAI, A. Oxidative stress, cell death, and other damage to alveolar epithelial cells induced by cigarette smoke. **Tobacco Induced Diseases**, London, v.1, n.3, p. 219-226, 2003.

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. Tabagismo. **Diretrizes Clínicas na Saúde**. São Paulo, p. 1-24. 2011

ASEVEDO, E. et al. Systematic review of N-acetylcysteine in the treatment of addictions. **Revista Brasileira Psiquiátrica**, São Paulo, n. 36, v. 2, p. 168-175, 2014.

AUBIN, J. H. et al. Smoking, quitting, and psychiatric disease: A review. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**. N. 36, p. 271-284, 2012.

BAKER, D. A. et al. N-acetylcysteine-induced blockade of cocaine-induced reinstatement. **Annals of the New York Academy of Science**, New York, v.1003, p. 349-51, 2003a.

BAKER, D. A. et al. Neuroadaptations in cystine-glutamate exchange underlie cocaine relapse. **Nature Neuroscience**, New York, v. 6, n. 7, 2003b.

BENOWITZ, N. L. Nicotine Addiction. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 24 n. 326, p. 2295–2303, 2010.

- BERK, M. et al. N-acetylcysteine as a glutathione precursor for schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. **Biological Psychiatry**, Dallas, v.64, n. 5, p.361-368, 2008a.
- BERK, M. et al. N-acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder - a double-blind randomized placebo-controlled trial. **Biological Psychiatry**, Dallas, v. 64, n. 6, p. 468-75, 2008b.
- BERK, M. et al. Glutathione: a novel treatment target in psychiatry. **Trends in Pharmacological Sciences**, Cambridge, v. 29, n. 7, p.346-51, 2008c.
- BERK, M. et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, San Antonio, v. 35, n. 3, p. 804-817, 2011.
- BERK M. et al. Maintenance N-acetyl cysteine treatment for bipolar disorder: a double-blind, randomized, placebo controlled trial. **BMC Medicine**, London, v. 10, n. 1, 2012.
- BERK, M. et al. The promise of N-acetylcysteine in neuropsychiatry. **Trends in Pharmacological Sciences**, Cambridge, v.34, n. 3, p.167-77, mar. 2013.
- BERK, M. et al. The Efficacy of Adjunctive N-Acetylcysteine in Major Depressive Disorder: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. **Journal of Clinical Psychiatry**, Memphis. No prelo.
- BERBERNSTEIN, S. L. et al. Nicotine dependence, motivation to quit, and diagnosis among adult emergency department patients who smoke: a national survey. **Nicotine & Tobacco Research**, Oxford, v.10, n. 8, p. 1277-82, 2008.
- BJARTVEIT, K.; TVERDAL, A. Health consequences of smoking 1 – 4 cigarettes per day. **Tobacco Control**, n. 14, p. 315–320, 2005.
- BORTOLASCI, C. C. et al. Lowered plasma paraoxonase (PON) 1 activity is a trait marker of major depression and PON1 Q192R gene polymorphism-smoking interactions differentially predict the odds of major depression and bipolar disorder. **Journal of Affective Disorders**, London, v. 159, 23-30, 2014.
- BOSSERT, J. M.; LIU, S. Y.; SHAHAM, Y. A role of ventral tegmental area glutamate in contextual cue-induced relapse to heroin seeking. **The Journal of Neuroscience**, Washington v. 24, n. 47, p.10726-30, 2004.
- BROWN, R. M.; KUPCHIK, Y. M.; KALIVAS, P. W. The Story of Glutamate in Drug Addiction and of N-Acetylcysteine as a Potential Pharmacotherapy. **JAMA Psychiatry**, Chicago, v.70, n. 9, 895-97, 2013.
- CACCIATORE, I. et al. Prodrug approach for increasing cellular glutathione levels. **Molecules**. Basel, v. 15, n. 3, p. 1242-64, 2010.
- CAHILL, K. et al. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. **Cochrane Database of Systematic Reviews**. London, n. 5, 2013.
- CARMO, J. T.; PUEYO, A. A. A adaptação ao português do Fagerström test for nicotine dependence (FTND) para avaliar a dependência e tolerância à nicotina em fumantes brasileiros. **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v. 59, n. 1-2, p.73-80, 2002.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Cigarette smoking among adults: United States 2007. **MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, v.57, n.45, p.1221-1226, 2008a.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses: United States 2000 – 2004. **MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, v. 57, n. 45, p.1226-8, 2008b.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Quitting smoking among adults: United States, 2001-2010. **MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report**, Atlanta, v. 60, n. 44, 1513-19, 2011.

CHITTY, K. M. et al. The impact of alcohol and tobacco use on in vivo glutathione in youth with bipolar disorder: An exploratory study. **Journal of Psychiatry Research**, Stanford, v. 55, p. 59-67, 2014.

DANI, J. A., BALFOUR, J. K. Historical and current perspective on tobacco use and nicotine addiction. **Trends in Neurosciences**, Cambridge, v. 34, n.7, p. 383-392, 2011.

DANOVITCH, I. The clinical assessment and treatment of nicotine dependence. **Focus**, Arlington, v.9, n. 1, p. 15-24, 2011.

DEAN, O.; GIORLAND, F.; BERK, M. N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. **Journal of Psychiatry & Neuroscience**, Birmingham, v.36, n.2, p. 78-86, 2011.

DEAN, O. M.; BUSH, A. L.; BERK, M. Translating the Rosetta Stone of N-Acetylcysteine. **Biological Psychiatry**, Dallas, v. 71, n. 11, p.935–936, 2012..

DEL BEN, C. M. et al., 2001. Confiabilidade da "Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV – Versão Clínica" traduzida para o português. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v.23, n. 3, p. 156-159, set. 2001.

DODD, S., et al. 2008. N-acetylcysteine for antioxidant therapy: pharmacology and clinical utility. **Expert Opinion Biological Therapy**, London, v.8, n.12, p. 1955-62, dez. 2008.

DODD, S. et al. Putative neuroprotective agents in neuropsychiatric disorders. **Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry**, Oxford, v. 42, p. 135-45, 2013.

DOMÉ, P. et al. Smoking, nicotine and neuropsychiatric disorders. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, n. 34, p. 295–342, 2010.

EZZATI, M.; LOPEZ, A. D. Estimate of global mortality attributable to smoking in 2000. **The Lancet**, London, v. 362, n. 9387, p. 847-852, 2003.

FARGERSTRÖM, K. O. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. **Addictive Behaviors**, London, v.3, n. 3-4, p.235 - 41, 1978.

FAGERSTRÖM, K. O.; SCHNEIDER, N. G. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerström Tolerance Questionnaire. **Journal of Behavioral Medicine**, New York, v.12, n. 2, 159-182, 1989.

FOWLER, C. D.; KENNY, P. J. Nicotine aversion: Neurobiological mechanisms and relevance to tobacco dependence vulnerability, **Neuropharmacology**, Oxford, v. 76Pt B, p. 533-544, 2014.

- GARCIA R. J. et al. Attention deficit and hyperactivity disorder scores are elevated and respond to N-acetylcysteine treatment in patients with systemic lupus erythematosus. **Arthritis & Rheumatology**, New York, v.65, n. 5, p.1313-1318, 2013.
- GONZALES, D. et al. Varenicline, an  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: a randomized controlled trial. **JAMA**, Chicago, 2006, v. 296, n. 1, p. 47–55, 2006.
- GOULD, N. S. et al. Lung glutathione adaptive responses to cigarette smoke exposure. **Respiratory Research**, London, v. 12, 133, 2011.
- GRANT, B. F. et al. Nicotine Dependence and Psychiatric Disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. **Archives General Psychiatry**, Chicago, v. 61, n.11, p.1107-1115, nov. 2004.
- HERNANDEZ-LOPEZ, S.; GARDUNO, J.; MIHAILESCU, S. Nicotinic modulation of serotonergic activity in the dorsal raphe nucleus. **Reviews in the Neurosciences**, Berlin, v. 24, n. 5, p.455–469, 2013.
- HUGHES, J. R.; HATSUKAMI, D. Signs and symptoms of tobacco withdrawal. **Archives General Psychiatry**, Chicago, v.43, n. 3, p.289-294, 1986.
- HUSTEN, C. G. How should we define light or intermittent smoking? Does it matter?. **Nicotine & Tobacco Research**, Oxford, v. 11, n. 2, p. 111–121, 2009
- IKEMOTO, S.; BONCI, A. Neurocircuitry of drug reward. **Neuropharmacology**. Lausanne, n. 76, p. 329-341, 2014.
- INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Tabagismo 2008: Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD)**. Rio de Janeiro: IBGE, 2009.
- JANES, A. C. et al. Prefrontal and limbic resting state brain network functional connectivity differs between nicotine-dependent smokers and non-smoking controls. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 125, p. 252– 259, 2012.
- JHA, P. et al. 21<sup>st</sup> Century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. **The New England Journal of Medicine**, v. 368, p. 341-50, 2013.
- JHA, P.; PETO, R. Global Effects of Smoking, of Quitting, and of Taxing Tobacco. **The New England Journal of Medicine**, Boston, v. 370, p. 60-68, 2014.
- KALIVAS, P., VOLKOW, N. The neural of addiction: a pathology of motivation and choice. **The American Journal of Psychiatry**, Arlington, v. 162, n. 8, 1403-1413, 2005.
- KALIVAS, P.; VOLKOW, N.; SEAMANS, J. Unmanageable motivation in addiction: a pathology in prefrontal-accumbens glutamate transmission. **Neuron**, Cambridge, n. 45, p. 647-50, 2005.
- KALIVAS, P. et al. Glutamate transmission in addiction. **International Journal of Neuropharmacology**, Oxford, v. 56, p.169-173, 2009.
- KALIVAS, P.; VOLKOW, N. New medications for drug addiction hiding in glutamatergic neuroplasticity. **Molecular Psychiatry**, New York, v. 10, n. 16, p. 974–86, 2011.
- KARLER, R. et al. Blockade of “reverse tolerance” to cocaine and amphetamine by MK-801. **Life Sciences**, Oxford, v. 45, n. 7, p. 599–606, 1989.

- KAPCZINSKI, F. et al. Allostatic Load in bipolar disorder: Implications for pathophysiology and treatment. **Neuroscience & Behavioral Reviews**, San Antonio v.32, p.675-692, 2008.
- KELLY, G. S. Clinical Applications of N-acetylcysteine. **Alternative Medicine Review**, Napa, v.3, n. 2, p. 114-127, 1998.
- KHADRAWY, Y. A.; EL-SHAMY, K. A. I.; MOHAMED, S. I. Nicotine restores monoamine neurotransmitter changes in the cortex and hippocampus of reserpinized rats as a model of depression. **European Review for Medical and Pharmacological Sciences**, Roma, v.15, n. 8, p.863-870, 2011.
- KNACKSTEDT, L. A. et al. The role of cystine glutamate exchange in nicotine dependence in rats and humans. **Biological Psychiatry**, Chicago, v.65, n. 10, p. 841-845, 2009.
- KOOB G. F., LE MOAL M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. **Neuropsychopharmacology**, n. 24, p. 97–129, 2001
- KOOB, G. Neurobiology of addiction. **Focus**, Arlington, v. 9, n. 1, p.55- 65, 2011.
- LAROWE, S. D. et al. Safety and tolerability of N-acetyl-cysteine in cocaine-dependent individuals. **The American Journal on Addiction**, Malden, v.15, n. 1, p.105-110, 2006.
- LA ROWE, S. D. et al. Is cocaine desire reduced by N-acetylcysteine?. **The American Journal of Psychiatry**, Arlington, v.164, n. 7, p.1115-1117, 2007.
- LASSER, K. et al. Smoking and Mental Illness A population –based prevalence Study. **JAMA**, Chicago, v.284, n.20, p. 2606-2610, 2000.
- LE FOLL, B., GEORGE, T. P. Treatment of tobacco dependence: integrating recent progress into practice. **CMAJ**, Ottawa, v.177, n 11, p. 1373-80, 2007,
- LEMONS, T. Tabagismo e comorbidades psiquiátricas. In: Gigliotti, A.; Presman, S. **Atualização no Tratamento do Tabagismo**. Rio de Janeiro: ABP – Saúde, 2006, p. 53-70.
- LEONARD, B.; MAES, M. Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitants play a role in the pathophysiology of unipolar depression. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, San Antonio, v.36, p.764–785, 2012.
- LIAO, J. P. et al. Effects of N-acetylcysteine on Clara cells in rats with cigarette smoke exposure. **Chinese Medical Journal (English Edition)**, Beijing, v.123, n. 4, p. 412-417, 2010.
- LUSCHER, C.; UNGLESS, M. A. The mechanistic classification of addictive drugs. **PLoS medicine**, San Francisco, v.3, n. 11, p. e437, 2006.
- MADAYAG, A. et al. Repeated N-acetylcysteine administration alters plasticity dependent effects of cocaine. **The Journal of Neuroscience**, Stanford, v. 27, n. 51, p.13968 –13976, 2007.
- MARDIKIAN, P. N. et al. An open-label trial of N-acetylcysteine for the treatment of cocaine dependence: a pilot study. **Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry**, Oxford, v.31, n. 2, p.389-94, 2007.

- MANORANJAN, S. S.; MARKOOU, A. Neuronal Mechanisms Underlying Development of Nicotine Dependence: Implications for Novel Smoking-Cessation Treatments. **Addiction Science & Clinical Practice**, London, v. 6, n. 1, p. 4-16, 2011.
- McCLURE, E. A. et al. Potential Role of N-Acetylcysteine in the Management of Substance Use Disorders. **CNS Drugs**, New Zealand, v. 28, n. 2, p. 95–106, 2014.
- MIDDLETON, E. T.; MORICE, A. H. Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit, **Chest**, Chicago, v. 117, n. 3, p. 758-763, 2000
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria SAS/MS 442/04. **Plano de Implantação da Abordagem e Tratamento do Tabagismo na Rede SUS**, Brasília, 2004.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria GM/MS 1.035/04. **Plano de Implantação da Abordagem e Tratamento do Tabagismo na Rede SUS**, Brasília, 2004.
- MILLEA, P. J. N-Acetylcysteine: Multiple Clinical Applications. **American Family Physician**, Kansas, v. 80, n. 3, p. 265-269, 2009.
- MORENO, R. A.; MORENO D.H., Hamilton and Montgomery & Asberg depression rating scales. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v.25, n. 5, p. 262-272, 1998.
- MORRIS, G. et al. The Glutathione System: A New Drug Target in Neuroimmune Disorders. **Molecular Neurobiology**, New York, 2014. No prelo.
- MUCHA, L., et al. Meta-analysis of disease risk associated with smoking, by gender and intensity of smoking. **Gender Medicine**, v. 3, p. 279 – 291, 2006.
- NESTLER, E. J. Epigenetic mechanisms of drug addiction. **Neuropharmacology**, Oxford, v. 76, p. 259-268, 2014.
- NUNES, S. O. V. et al. A Comparison of Inflammatory Markers in Depressed and Non-depressed Smokers. **Nicotine & Tobacco Research**, Oxford, v. 14, n. 5, p. 540-546, 2012.
- NUNES, S. O. V., et al. The shared role of oxidative stress and inflammation in major depressive disorder and nicotine dependence. **Neuroscience and Behavioral Reviews**, New York, v. 37, n. 8, p. 1336-1345, 2013a.
- NUNES, S. O. V. et al. Clinical Characteristics and Smoking Cessation: An Analysis of Sex and Depressive Disorders Differences. **Addictive Disorders & Their Treatment**. Philadelphia, v.12, n.3, p.158-165, 2013b.
- NUNES, S. O. V. et al. Genetic polymorphisms in glutathione-S-transferases are associated with anxiety and mood disorders in nicotine dependence. **Psychiatric Genetics**, London, v.24, n. 3, p. 87-93, 2014.
- O'LOUGHLIN, J. et al. Association between cigarette smoking and C-reactive protein in a representative, population-based sample of adolescents. **Nicotine & Tobacco Research**, Oxford, v. 1, n. 3, p. 525-532, 2008.
- OLIVIERI, D.; MARSICO, S. A.; DEL DONNO, M. Improvement of mucociliary transport in smokers by mucolytics. **European Journal of Respiratory Diseases**, Copenhagen, v.139, p.142-5, 1985.
- ONCKEN, C. et al. Efficacy and safety of the novel selective nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, varenicline, for smoking cessation. **Archives of Internal Medicine**, Chicago,

v.166, n. 15, p. 1571–7, 2006.

PASCO, J. A. et al. Tobacco smoking as a risk factor for major depressive disorder: population-based study. **The British Journal of Psychiatry**, London, v.193, n. 4, p. 322-326, 2008.

PICCIOTTO, M. R. et al. It is not “either/or”: Activation and desensitization of nicotinic acetylcholine receptors both contribute to behaviors related to nicotine addiction and mood. **Progress in Neurobiology**, London, v. 84, n. 4, p.329–342, 2008.

REICHERT, J. et al. Diretrizes para cessação do tabagismo – 2008. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, Brasília, v. 34, n. 10, p.845-80, 2008.

SAMUNI, Y. et al. The chemistry and biological activities of N-acetylcysteine. **Biochimica et Biophysica Acta**, Amsterdam, v.1830, n. 8, p.4117-4129, 2013.

SANSONE, R. A.; SANSONE, L. A. Getting a Knack for NAC: N-Acetyl-Cysteine. **Innovations Clinical Neuroscience**, Edgemont, v.8, n. 11, p 10-14, 2011.

SANTOS, U. P. et al. Emprego da determinação de monóxido de carbono no ar exalado para a detecção do consumo de tabaco, **Jornal de Pneumologia**, São Paulo, v. 27, n. 5, p. 231-236, 2001.

SCHMITZ, N.; KRUSE, J.; KUGLER, J. Disabilities, quality of life, and mental disorders associated with smoking and nicotine dependence. **American Journal Psychiatry**, Arlington, v.160, n.9, p. 1670-76, 2003.

SHEEHAN, D. V.; HARNETT-SHEEHAN, K.; RAJ, B. A. The measurements of disability. **International Clinical Psychopharmacology**, London, n. 3, p 89-95, 1996.

SCHMAAL, L. et al. Efficacy of N-acetylcysteine in the treatment of nicotine dependence: a double blind placebo-controlled pilot study. **European Addiction Research**, Basel, v.17, n. 4, p.211-216, 2011.

SOUZA, G. A. et al. N-acetylcysteine an allium plant compound improves high-sucrose diet-induced obesity and related effects. **Evidence Based Complementary and Alternative Medicine**, New York, article ID: 643269, 2011.

STAHL, S.M. **Stahl’s essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications**. 4. ed. New York: Cambridge University Press, 2013.

STORR, C. L.; REBOUSSIN, B. A.; ANTHONY, J. C. The Fagerstrom test for nicotine dependence: a comparison of standard scoring and latent class analysis approaches. **Drug and Alcohol Dependence**, Baltimore, v.80, n.2, p. 241-250, 2005.

TAYLOR G. et al. Change in mental health after smoking cessation: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, London, v.13, 348:g1151, 2014.

US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. The health consequences of smoking. **A report of the Surgeon General**. Washington, DC: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office on Smoking and Health; 2004.

VAN SCHOOTEN, F. J., et al. Effects of oral administration of N-acetyl-L-cysteine: a multi-biomarker study in smokers. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, Philadelphia, v.11, n. 2, p. 167–175, 2002.

---

VARGAS, H. O., et al. Oxidative stress and inflammatory markers are associated with depression and nicotine dependence. **Neuroscience Letters**. n. 544, p. 136–140, 2013.

VIEYRA-REYES, P. et al. Acción de la nicotina como antidepresivo y regulador del sueño en sujetos deprimidos. **Revista de Neurología**, Barcelona, v.49, n.12, p.661-667, 2009.

VOLKOW, N. D.; BALER, R. D. Addiction science: Uncovering neurobiological complexity. **Neuropharmacology**, Oxford, n. 76, p. 235-249, 2014.

WEINBERG, A.; GEORG, T.; MC KNEE, S. Differences in smoking expectancies in smokers with and without a history of major depression. **Addictive Behaviors**, London, v.36, n. 4, p.434-437, 2011.

WISE R. A.; ROMPRE P. P. Brain dopamine and reward. **Annual Review Psychology**, n. 40, p. 191–225, 1989.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO Framework Convention on Tobacco Control**. Geneva: World Health Organization Publications, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **WHO Report on the Global Tobacco Epidemic**. Geneva: World Health Organization Publications, 2013a.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Draft action plan for the prevention and control of non-communicable diseases 2013–2020**. Geneva: World Health Organization Publications, 2013b.

ZHOU, W., KALIVAS, P. W. N-acetylcysteine reduces extinction responding and induces enduring reductions in cue- and heroin-induced drug-seeking. **Biological Psychiatry**, Chicago, v.63, n.3, p.338-240, 2008.

ZHU, S. H., et al. A population study of low-rate smokers: Quitting history and instability over time. **Health Psychology**, n. 22, p. 245 – 252, 2003



## ANEXO A

## Parecer de aprovação do comitê de ética



UNIVERSIDADE  
ESTADUAL DE LONDRINA



**COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS**  
Universidade Estadual de Londrina  
Registro CONEP 5231

Parecer CEP/UEL:	007/2012
CAAE:	0318.0.268.000-11
Processo:	33553/2011
Pesquisador(a):	Eduardo Salviano Teixeira do Prado
Unidade/Órgão:	CCS - Mestrado em Ciências da Saúde

Prezado(a) Senhor(a):

O "Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da Universidade Estadual de Londrina" (Registro CONEP 5231) – de acordo com as orientações da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/MS e Resoluções Complementares, avaliou o projeto:

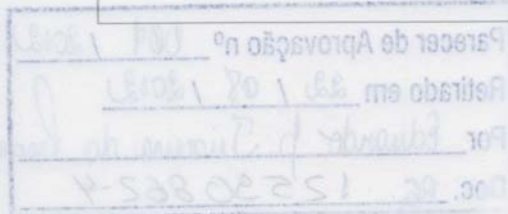
**"CENTRO DE REFERÊNCIA EM ABORDAGEM E TRATAMENTO DO TABAGISMO NA REDE SUS: uma análise da N-ACETILCISTEÍNA para o tratamento da cessação do tabagismo"**

Situação do Projeto: **Aprovado**

Informamos que deverá ser comunicada, por escrito, qualquer modificação que ocorra no desenvolvimento da pesquisa, bem como deverá ser encaminhado ao CEP/UEL relatório final da pesquisa, conforme prevê a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/MS e Resoluções Complementares.

Londrina, 09 de junho de 2012.

**Profa. Dra. Alexandrina Aparecida Maciel Cardelli**  
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos  
Universidade Estadual de Londrina



## ANEXO B

### Termo de consentimento livre e esclarecido

#### A – Informações sobre a pesquisa

Você está sendo convidado a participar, como voluntário, de uma pesquisa sobre **“Avaliação da Eficácia da N-Acetilcisteína no Tratamento do Tabagismo”**, que avaliará a eficácia da N-Acetilcisteína (NAC) no tratamento da dependência do tabaco para os tabagistas que realizaram o tratamento preconizado pelo SUS, mas não obtiveram sucesso na cessação do uso do cigarro. Este termo de consentimento é para todos os participantes do projeto e você será esclarecido sobre a pesquisa em qualquer aspecto que desejar.

Os participantes serão divididos aleatoriamente (por sorteio) em 2 grupos, sendo que um receberá a medicação (NAC) e outro receberá placebo (que é um composto de lactose e não tem nenhum efeito terapêutico). Estudos mais recentes têm mostrado que a NAC atua no cérebro estimulando um agente anti-oxidante chamado Glutathione e, além disso, apresenta ação no tratamento de dependência a nível cerebral. Os possíveis efeitos colaterais são diarreia, náuseas e alergia de pele.

Somente será revelado o que cada participante usou (NAC ou placebo) ao final do estudo, pois isso é necessário para verificarmos a real eficácia do tratamento. Haverá um acompanhamento mensal, com avaliação médica e psicoterapia de grupo e a duração do estudo é de 3 meses para cada grupo. Após cada sessão será realizada a avaliação de um questionário e medida do monóxido de carbono exalado (cada participante será convidado a expirar em um aparelho que mede a quantidade de monóxido de carbono exalado nessa expiração). No início do estudo e no quinto mês serão avaliados marcadores inflamatórios e estresse oxidativo.

#### B – Procedimentos do Estudo

Os procedimentos da pesquisa envolvem a obtenção de sangue periférico no início do estudo e ao final do terceiro mês, para a avaliação de marcadores inflamatórios e estresse oxidativo. A quantidade de sangue a ser coletada em cada fase será de 30ml.

#### C – Confidencialidade da Pesquisa

As informações obtidas são confidenciais e asseguramos o sigilo sobre a sua participação. Os dados serão analisados em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente. Além disso, você será atualizado a respeito dos dados parciais do estudo.

#### D – Condições para a participação na Pesquisa

Sua participação não é obrigatória e, a qualquer momento, você poderá retirar seu consentimento e desistir de participar, sem que isso acarrete qualquer penalidade. A

---

participação no estudo não acarretará custos para você e não haverá nenhuma compensação financeira adicional. As medicações e o placebo serão fornecidos gratuitamente pela equipe de pesquisa. Serão oferecidos gratuitamente passes de ônibus, para que os participantes não tenham custos com transporte nos dias em que deverão deslocar-se até o Hospital das Clínicas (HC) da UEL.

Os pesquisadores responsáveis são Sandra Odebrecht Vargas Nunes e Eduardo Salviano Teixeira do Prado e poderão ser encontrados no endereço: Ambulatório do Hospital de Clínica, da Universidade Estadual de Londrina (AHC/UEL), Rodovia Celso Garcia Cid BR 445, Campus Universitário, Km 380, telefone 33715791 ou 33712234, e-mail: cmed@uel.br. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UEL.

Caso o Sr. (a) tenha entendido as explicações e termos deste documento e dê o consentimento para inclusão dos dados referentes do seu tratamento sejam incluídos nesta pesquisa, assinie o campo abaixo.

Londrina, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_.

Assinatura do participante: \_\_\_\_\_

Assinatura do responsável: \_\_\_\_\_

Pesquisador responsável:

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

## ANEXO C

Registro do trabalho no *Clinical Trials*

**ClinicalTrials.gov**  
Protocol Registration System



Protocol Registration Receipt  
04/24/2014

## N-acetylcysteine for Tobacco Smoking (NACNOS)

This study is currently recruiting participants.

Verified by Eduardo Salviano Teixeira Prado, Universidade Estadual de Londrina, April 2014

Sponsor:	Universidade Estadual de Londrina
Collaborators:	
Information provided by (Responsible Party):	Eduardo Salviano Teixeira Prado, Universidade Estadual de Londrina
ClinicalTrials.gov Identifier:	NCT02124525

► Purpose

The purpose of this study is to investigate the efficacy of N-acetylcysteine (NAC) for smoking cessation in a double blind, randomized, placebo-controlled trial. Simultaneously, the study aims to elucidate the role of inflammatory markers and oxidative stress related to nicotine addiction and the use of NAC, an acetylated precursor of cysteine, a naturally occurring amino acid that has antioxidant actions in its own right, in reducing oxidative stress and inflammation in smokers. It will evaluate the use of NAC in smoking cessation, after 4, 8 and 12 weeks of treatment.

Condition	Intervention	Phase
Tobacco Smoking Oxidative Stress Inflammation	Drug: N-acetylcysteine	Phase 3

Study Type: Interventional

Study Design: Treatment, Parallel Assignment, Double Blind (Subject, Caregiver, Investigator), Randomized, Efficacy Study

Official Title: The Efficacy of N-acetylcysteine as a Cessation Treatment for Tobacco Smoking and Oxidative

## Stress Reduction

Further study details as provided by Eduardo Salviano Teixeira Prado, Universidade Estadual de Londrina:

## Primary Outcome Measure:

- The efficacy of N-acetylcysteine in reducing of the cigarettes per day [Time Frame: At Baseline and after 12 weeks (endpoint)] [Designated as safety issue: No]

The primary outcome will be the significant reduction of the cigarettes per day

## Secondary Outcome Measures:

- Efficacy of N-acetylcysteine in reducing exhaled Carbon Monoxide [Time Frame: At Baseline and after 12 weeks (endpoint)] [Designated as safety issue: No]

The secondary outcomes will be the significant reduction of the exhaled Carbon Monoxide

Estimated Enrollment: 32

Study Start Date: February 2013

Estimated Study Completion Date: May 2014

Estimated Primary Completion Date: April 2014

Arms	Assigned Interventions
Placebo Comparator: N-acetylcysteine Subjects receiving N-acetylcysteine (NAC): 6 pills/ day of N-acetylcysteine 500mg.  Duration: 12 weeks	Drug: N-acetylcysteine N-acetylcysteine 3000mg a day for 12 weeks versus Placebo for 12 weeks  Other Names: N-acetylcysteine 3000mg a day for 12 weeks
Placebo Comparator: Placebo Placebo will be taken for 12 weeks	

The study will be conducted at the Center of Smoking Cessation, at State University (UEL), in Brazil. A sample of 32 outpatients will be selected, that are refractory to first-line smoking cessation treatment. All patients included in this study under the condition of understanding and signing the informed consent after approval of the research by Ethics Research Committee of UEL. Prior to randomization into the clinical trial, all participants will be assessed with a questionnaire to provide information about demographic, smoking history, nicotine dependence, depressive disorder, anthropometric measurements such as , height, weight, body mass index (BMI), waist circumference (WC), as well as heart rate (HR) and blood pressure (BP).The diagnostic criteria for research for depressive disorder and tobacco use disorder will be asessed by trained psychiatrists according to the Structured Clinical Interview. The primary outcome measurement will be the significant reduction on the number of cigarettes/day. Secondary outcome measurements will be: reduction on the exhaled Carbon Monoxide, reduction of Hamilton Depression Rating Scale scores, improvement on Sheehan Quality of Life scale measurements.

The Fagerstrom Test for nicotine dependence (FTND) will be used to assess the severity of tobacco by dependence FTND. The FTND has a scale of six items and the score 0-10. The cutoff point for FTND nicotine

dependence will be  $> 5$ . The assessment of severity of depression among study participants will be conducted by using Hamilton Depression Rating Scale- 17 items (HDRS). HDRS was translated and adapted for the Brazilian population. Minnesota Nicotine Withdrawal Scale (MNWS) MNWS is a 5-point scale (none, slight, mild, moderate, severe) to measure withdrawal symptoms. The scale assesses the damage that the patient is having due to illness. It is a self-administered scale consisting of 3 items. A score of 0-10 corresponds to the patient's opinion. Assesses the disability damage in three areas: 1) occupational, 2) social life, leisure, 3) family life, activities, and household activities. Can be scored 0-10, 0-3 mild injury, 4-6 moderate damage and 7-10 injury grave. The number of pack-years was calculated according to the definition: the number of cigarettes smoked per day multiplied by number of years smoked and divided by 20 (1 pack has 20 cigarettes). This clinical trial was designed to investigate the efficacy of NAC as a treatment for tobacco use disorder. Data were collected by face-to-face interview at baseline and weeks 4, 8 and 12. Smoking status was also evaluated using exhaled carbon monoxide (COEXH). COEXH was measured using a Micro CO Meter with an electrochemical sensor (Micro CO - Micro Medical Ltd, Rochester, Kent, UK). All participants were instructed to breathe deeply and to hold their breath for 20 seconds and then to exhale slowly and completely through a mouthpiece. Smoking reduction was validated by breath carbon monoxide concentration, and the cut-off point for COEXH levels will be categorized as  $\leq 6$ ppm for smoking cessation (Middleton et al., 2000). Both groups will receive monthly meetings of Group Behavioral Therapy during the course of the study.

Participants (n=32) were randomized into two groups 16 patients in each group, in a double-blind manner to receive NAC or placebo. The dose of NAC was 3000mg/day administered in 500 mg capsules in two daily doses, 3 capsules in the morning and 3 in the evening. The chosen dosage was based on previous studies in which similar dosages had shown to be effective and well tolerated.

Individuals were randomized to NAC or placebo, each group have individuals with equal gender, age, scores of FTND and depressive disorders.

Statistical analysis will be performed with repeated measurements design analyses of variance, and post hoc t test.

## ► Eligibility

Ages Eligible for Study: 18 Years to 65 Years


Genders Eligible for Study: Both

Inclusion Criteria:

- Current daily smoker of 10 or more cigarettes per day
- Capacity to consent to the study and follow its instructions and procedures
- Female participants will need to be utilizing effective contraception if of childbearing age
- Must be able to swallow the pills

Exclusion Criteria:

- Clinically unstable medical or psychiatric disorders that require acute treatment
- Active gastrointestinal ulcers
- Pregnancy or breastfeeding
- Current use of vitamin supplements or other substances with recognized antioxidant action
- A history of anaphylactic reaction to NAC or any component of the preparation

 **Contacts and Locations****Contacts**

Eduardo Prado, MD	55-43-9929-1702	eduardostp@hotmail.com
Sandra Nunes, MD	55-43-9601-9111	sandranunes@sercomtel.com.br

**Locations****Brazil**

Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Londrina (Londrina State University Clinical Hospital)

**Recruiting**

Londrina, PR, Brazil, 86055-900

Contact: Sinésio Moreira, M.D. 55-43-33714000 Ext. 5770 gerclinho@uel.br

Sub-Investigator: Eduardo Prado, MD

Principal Investigator: Sandra Nunes, MD PhD

**Investigators**

Principal Investigator:	Sandra Nunes, MD, PhD	Londrina State University - Center of Smoking Cessation
-------------------------	-----------------------	--

 **More Information**

Responsible Party: Eduardo Salviano Teixeira Prado, MD, Universidade Estadual de Londrina

Study ID Numbers: UEL 33553/2011

Health Authority: Brazil: Ministry of Health

Brazil: National Committee of Ethics in Research

ANEXO D  
Questionário estruturado

**CENTRO DE ABORDAGEM E TRATAMENTO DO TABAGISTA (CRATT)**

**AMBULATÓRIO DE TABAGISMO – AVALIAÇÃO CLÍNICA**

Instrumento Número: |\_\_|\_|\_|. Data da primeira avaliação: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Etiqueta de Identificação

**Caracterização Sócio-demográfica**

Nome: \_\_\_\_\_

2. Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_. 3. Idade (em anos): .....

4. Naturalidade: \_\_\_\_\_ 5. Gênero: 1. Masculino 2.

Feminino

6. Situação conjugal: 1. Solteiro 2. União estável 3. Separado/Divorciado 4. Viúvo

7. Cor da pele: 1. Branca 2. Negra 3. Amarela 4. Mulata 5. Parda 6. Indígena

8. Anos de estudo:

9. Nível de Escolaridade: 01. Analfabeto 02. Alfabetizado 03. Fundamental

incompleto

04. Fundamental Completo 05. Médio Incompleto 06. Médio Completo 07. Superior

Incompleto

08. Superior Completo 09. Pós-graduação latu-sensu 10. Pós-graduação stricto-sensu

10. Reside: 1. Sozinho 2. Parceiro 3. Família 4. Familiares 6. Outros

Endereço:

\_\_\_\_\_  
Município: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_ Estado:

\_\_\_\_\_  
Telefone Contato: \_\_\_\_\_ Celular: \_\_\_\_\_

Ramal: \_\_\_\_\_

**Situação de Trabalho**

13. Local de Trabalho: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Município: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_ Estado:

\_\_\_\_\_ 15. Profissão: \_\_\_\_\_ 16. Ocupação: \_\_\_\_\_

17. Relação com o trabalho: 1. Formal 2. Informal 3. Autônomo 4. Servidor Público

18. Situação trabalhista: 1. Desempregado 2. Auxílio-desemprego 3. Atividade não Remunerada

4. Atividade Remunerada 5. Auxílio-doença 6. Estudante 7. Aposentado 8. Outro \_\_\_\_\_

19. Possui doença que o afaste do trabalho: 1. sim 2. não

20. Qual é a doença? \_\_\_\_\_

21. Esta doença torna-o incapaz para o trabalho? 1. sim 2. não

24. No último ano, quantos dias ficou afastado das suas atividades laborais? \_\_\_\_\_

25. Qual foi o motivo/doença? \_\_\_\_\_

26. Esta doença o incapacitou para as atividades domésticas? 1. sim 2. não

27. Teve alguma internação geral recente: 1. sim 2. não

28. Por quantas vezes foi internado? \_\_\_\_\_

29. Quantos dias duraram cada internação? \_\_\_\_\_

## ABORDAGEM E TRATAMENTO DO TABAGISTA

### História Progressiva da Doença

33.(01) Você tem ou teve freqüentemente aftas, lesões (feridas) e/ou sangramento na boca?

1. Sim 2. Não.....

33.1. Está em tratamento? 1. Sim 2. Não.....

34.(02) Você tem diabetes mellitus? 1. Sim 2. Não .....

34.1. Está em tratamento? 1. Sim 2. Não.....

35.(03) Você tem hipertensão arterial? 1. Sim 2. Não .....

35.1. Está em tratamento? 1. Sim 2. Não.....

36. (04) Você tem ou teve algum problema cardíaco? 1. Sim 2. Não .....

36.1. Qual? \_\_\_\_\_

36.2. Está em tratamento? 1. Sim 2. Não.....

37.(05) Você tem ou teve freqüentemente queimação, azia, dor no estômago, úlcera ou gastrite?

1. Sim 2. Não .....

37.1. Está em tratamento? 1. Sim 2. Não.....

38.(06) Você tem ou teve algum problema pulmonar? 1. Sim 2. Não.....

- 38.1. Qual? \_\_\_\_\_
- 38.2. Está em tratamento? 1. Sim 2. Não.....
- 39.(07) Você tem alergia respiratória? 1. Sim 2. Não .....
- 39.1. Está em tratamento? 1. Sim 2. Não.....
- 40.(08) Você usa medicação para dislipidemia ? 1. Sim 2. Não .....
- 40.1. Está em tratamento? 1. Sim 2. Não.....
- 41.(09) Você tem ou teve alguma lesão ou tumor maligno? 1. Sim 2. Não .....
- 41.1. Onde (local)? \_\_\_\_\_
- 41.2. Está em tratamento? 1. Sim 2. Não.....
42. (10) Você tem ou teve crise convulsiva, convulsão febril na infância ou epilepsia?  
1. Sim 2. Não .....
- 42.1. Está em tratamento? 1. Sim 2. Não.....
43. (11) Você tem síndrome metabólica ? 1. Sim 2. Não .....
- 43.1. Está em tratamento? 1. Sim 2. Não.....
44. (12) Você costuma ter crises de depressão ou ansiedade? 1. Sim 2. Não .....
44. 1. Está em tratamento? 1. Sim 2. Não.....
45. (13) Você faz ou fez algum tratamento psicológico ou psiquiátrico?  
1. Sim 2. Não .....
45. 1. Está em tratamento? 1. Sim 2. Não.....
- 45.2. Qual a medicação? \_\_\_\_\_
- 45.3. Você já tentou suicídio? 1. Sim 2. Não.....
- 45.4 Quantas vezes? .....
- 45.5 Métodos de tentativa de suicídio.....
1. Ingestão de medicamento  
2. Ingestão de organofosforado  
3. Enforcamento  
4. Arma branca  
9. Outros \_\_\_\_\_
5. Arma de fogo  
6. Gás  
7. Precipitar-se de alturas  
8. Precipitar-se de carro em movimento
57. Você tem ou teve algum outro problema sério de saúde que não foi citado?  
1. Sim 2. Não 57.1. Qual? \_\_\_\_\_
- 57.2. Está em tratamento? 1. Sim 2. Não.....
- 57.3. Qual? \_\_\_\_\_
58. Algum medicamento em uso atual? 1. Sim 2. Não .....
- 58.1. Qual? \_\_\_\_\_

**As perguntas 60 e 61 deverão ser respondidas por todos os pacientes do sexo feminino. Se NÃO ir para a questão 62.**

60. Está grávida? 1. Sim 2. Não .....
1. Quantos meses? \_\_\_\_\_
2. Número gestações \_\_\_\_\_
61. Está amamentando? 1. Sim 2. Não .....

### História Tabagística

62. (01) Com quantos anos você começou a fumar ? .....
62. (02) Quantos anos fuma: .....
62. (03) Quantos cigarros fuma por dia?.....
62. (04) Anos/ Maço. (nº cigarros x anos fumando/20).....
65. (04) Quantas vezes você tentou parar de fumar? .....
1. De 1 a 3 vezes                      2. Mais de 3 vezes
3. Nunca tentou (*seguir para a questão 69*)
66. (05) Quantas vezes você ficou sem fumar por pelo menos um dia? .....
1. Uma vez                              2. Duas vezes
3. Três vezes                          4. Mais de três vezes              5. Nenhuma vez
67. (06) Quais foram os motivos que levaram você a voltar a fumar?(Múltipla escolha)
- . Bebida.....  Estressor de Perda.....
- . Briga – Raiva.....  Festa.....
- . Tensão.....  Alegria.....
- . Influência.....  Condicionamento.....
- . Medo ganhar peso.....  Ansiedade.....
- . Sem motivo aparente.....  Outro.....
68. (07) Alguma vez na vida utilizou algum recurso para deixar de fumar? .....
1. Nenhum                              2. Apoio de profissional de saúde
3. Leitura em folhetos, revistas, jornais e outros
4. Medicamento
- 4.1. Qual? \_\_\_\_\_
5. Outros \_\_\_\_\_

**69. (08)** Você participou de algum grupo de apoio para abordagem e tratamento do tabagismo em algum lugar?

1. Sim 2. Não .....

**70.** Fez uso de tratamento para parar de fumar (pode escolher várias) :

. bupropiona .....  . reposição com adesivo .....

. goma .....  . acupuntura.....

. homeopatia .....  . grupo terapêutico.....

. apoio de profissionais de saúde  . outros medicamentos .....

. Qual? \_\_\_\_\_

**71.** A última vez que ficou abstinente foi por quanto tempo (em meses) \_\_\_\_\_

**72. (09)** Por que você quer deixar de fumar agora? (Pode assinalar várias alternativas)

. Por que está afetando minha saúde .....

. Outras pessoas estão me pressionando.....

. Pelo bem-estar de minha família.....

. Estou preocupado com minha saúde no futuro.....

. Porque meus filhos pedem.....

. Porque não gosto de ser dependente.....

. Fumar é anti-social.....

. Porque gasto muito dinheiro com cigarro .....

. Fumar é um mal exemplo para as crianças.....

. Por conta das restrições de fumar em ambientes fechados.....

. Outros.....

**73. (10)** Você convive com fumantes na sua casa? 1. Sim 2. Não .....

**73.1.** Qual o grau de parentesco? \_\_\_\_\_

**74. (11)** Você se preocupa em ganhar peso ao deixar de fumar?

1. Sim 2. Não.....

### Escala de Tolerância de Fagerström – Gravidade à Dependência de Nicotina

**75. (01)** Quanto tempo depois de acordar fuma o primeiro cigarro? .....

0. Após 60 minutos

1. Entre 31 a 60 minutos

2. Entre 06 a 30 minutos

3. Nos primeiros 5 minutos

**76. (02)** Você acha difícil não fumar em lugares onde é proibido, como em igrejas,

bibliotecas, local de trabalho, shoppings, etc? 1. Sim 2. Não .....

77. (03) Qual o cigarro do dia traz mais satisfação? .....
1. O primeiro da manhã      0. Outros
78. (04) Quantos cigarros você fuma por dia?.....
0. Menos de 10  
1. De 11 a 20  
2. De 21 a 30  
3. Mais de 31
79. (05) Você fuma mais pela manhã? 1. Sim      2. Não .....
80. (06) Você fuma mesmo doente quando precisa ficar na cama a maior parte do tempo?  
1. Sim      2. Não .....
- 80.1. Pontuação.....

### História Familiar de Tabagismo em Primeiro Grau

81. Seu pai fuma ou já fumou? 1. Sim      2. Não.....
82. Sua mãe fuma ou já fumou? 1. Sim      2. Não .....
83. Número de irmãos? \_\_\_\_\_ 84. Quantos irmãos fumam?
85. Número de filhos? \_\_\_\_\_ 86. Quantos filhos fumam?
87. História familiar: 1. Positiva      2. Negativa      3. Desconhece
88. História familiar de transtorno mental: 1. Sim      2. Não
- 88.1. Qual familiar? \_\_\_\_\_
- 88.2. Qual transtorno mental? \_\_\_\_\_

### TABELA

#### 118. Sessões Terapêuticas - (Marcar na Tabela)

##### (1). Situação Paciente

1. Fumante      2. Não fumante      3. Não compareceu  
4. Lapso recaída      5. Lapso abstinência      6. Abandono

##### (2). Tratamento

01. Grupo      02. Grupo+adesivo      03. Grupo+goma  
04. Grupo+adesivo+goma      05. Grupo+bupropiona      06. Grupo+bupropiona+adesivo  
07. Grupo+bupropiona+adesivo+goma      08. Grupo+bupropiona+goma  
09. Grupo+ISRS      10. Grupo+ISRS+adesivo      11. Grupo+ISRS+goma  
12. Grupo+ISRS+goma+adesivo      13. Outro \_\_\_\_\_

##### (3). Em uso de NAC ou placebo?      1. Sim      2. Não

**(4). Monóxido de Carbono exalado (CO exal) - PPM e %**

	(1) Situação do Paciente	(2) Tratamento	(3) NAC / placebo	CO exalado	
				%	ppm
<b>Fase 0 (Semana 1)</b>					
Semana 2					
Semana 3					
<b>Fase 1 (Semana 4)</b>					
Semana 6					
<b>Fase 2 (Semana 8)</b>					
<b>Fase 3 (Semana 12)</b>					

**FASE 0****AVALIAÇÃO – SEMANA 1**

120. 1. Data de retirada do medicamento na farmácia   /   /

120.2. Data da próxima retirada de medicamento na farmácia   /

**122. Exame Físico**

122.1. Altura do paciente:    cm    122.2. Peso:    Kg    g

IMC – Índice de Massa Corpórea (peso/ altura<sup>2</sup>):   ,

122.4. PA:    x       122.5. FC:

122.6 Circunferência Abdominal:    cm    122.7 Circunferência Quadril:

**126. Incapacidade de Sheehan (0 – 10) – Fase 0**

01. Trabalho \_\_\_\_\_

02. Vida social \_\_\_\_\_

1<sup>a</sup>  
Sem  
ana

03. Vida familiar \_\_\_\_\_

Dias perdidos ou improdutivos por mês:

Marcar 1 (sim) ou 2 (não)

Os sintomas têm causado faltas no trabalho, escola ou incapacidade em trabalhar em casa?

Mesmo que tenha ido ao trabalho ou escola, os sintomas têm diminuído sua produtividade?

127.1 Hamilton - Fase 0.....

### EXAMES (SEMANA 1) - Fase 0

129.21 Hemograma Anemia – Fase 0: 1- Normal 2- Alterado

129.22 Hemograma Infecção – Fase 0: 1- Normal 2- Alterado

129.23 VHS - Fase 0:

129.24 Hepatite B – Fase 0: 1- Reagente 2- Não Reagente

129.25 Hepatite C – Fase 0: 1- Reagente 2- Não Reagente

129.26 HIV – Fase 0: 1- Reagente 2- Não Reagente

129.27 TGO – Fase 0:

129.28 TGP – Fase 0:

129.29 Creatinina – Fase 0:

124.1 Glicemia:

124.2 Colesterol Total:

124.3- Colesterol HDL:

124.4- Colesterol LDL:

124.5- Triglicerídeos:

### FASE 1

### AVALIAÇÃO 4ª SEMANA - FASE 1

150. 1. Data de retirada do medicamento na farmácia   /   /

150.2. Data da próxima retirada de medicamento na farmácia   /   /

150.3. Iniciou tratamento medicamentoso? 1-sim 2-não

150.4 Situação do Paciente (TABELA)

150.5. Tratamento (TABELA)

**152. Exame Físico – Fase 1**152.1. Altura do paciente:  cm 152.2. Peso:  Kg  g152.3. IMC – Índice de Massa Corpórea (peso/ altura<sup>2</sup>):  152.4. PA:  x  152.5. FC: 152.6 Circunferência Abdominal:  cm 152.7 Circunferência Quadril: **155. Efeitos Colaterais – Fase 1**

1. Não 2. Sim, leve. 3. Sim, moderado. 4. Sim, grave.

157.1. Náuseas e/ ou vômitos  157.2. Diarréia 157.3. Alergia de pele  157.4. Alergia respiratória 157.5. Outro(s)?  Quais? \_\_\_\_\_**156. Escala de Adesão Terapêutica – Fase 1**

1. Sim 2. Não

.1. Alguma vez se esqueceu de tomar a sua medicação? \_\_\_\_\_

.2. Por vezes é descuidado a tomar a sua medicação? \_\_\_\_\_

.3. Quando se sente melhor, deixa, por vezes, de tomar a sua medicação? \_\_\_\_\_

.4. Por vezes, se sente pior quando toma a medicação, deixa de tomar? \_\_\_\_\_

.5. Só tomo a medicação quando me sinto doente? \_\_\_\_\_

.6. Não é natural para minha mente e meu corpo ser controlado pela medicação?

.7. Os meus pensamentos são mais claros com a medicação? \_\_\_\_\_

.8. Por usar a medicação posso prevenir de ficar doente? \_\_\_\_\_

.9. Sinto-me estranho com a medicação? \_\_\_\_\_

.10. A medicação faz com que eu me sinta cansado e lento? \_\_\_\_\_

**159. Escala de abstinência de nicotina de Minnesota (MNWS) : 0, 1, 2, 3 e 4 – Fase 1**1. Raiva, irritabilidade e frustração \_\_\_\_\_ 2. Ansiedade e nervosismo \_\_\_\_\_ 3. Humor deprimido e tristeza \_\_\_\_\_ 4. Desejo e fissura para fumar \_\_\_\_\_

5. Dificuldade de concentração \_\_\_\_\_
6. Aumento do apetite, fome e ganho de peso \_\_\_
7. Insônia, problemas de sono e acordar a noite\_
8. Incapacidade de relaxar \_\_\_\_\_
9. Impaciência \_\_\_\_\_
10. Obstipação \_\_\_\_\_
11. Tontura \_\_\_\_\_
12. Tosse \_\_\_\_\_
13. Pesadelo, sonhos \_\_\_\_\_
14. Náusea \_\_\_\_\_
15. Nó na garganta \_\_\_\_\_

### **AVALIAÇÃO 8ª SEMANA - FASE 2**

170. 1. Data de retirada do medicamento na farmácia  /  /  8ªSemana

170.2. Data da próxima retirada de medicamento na farmácia  /  /

**170.4 Situação do Paciente  
(TABELA)**

**170.5.Tratamento**

**170.6. Monóxido**

### **172. Exame Físico – Fase 2**

172.1. Altura do paciente:  cm 172.2. Peso:  Kg  g

172.3. IMC – Índice de Massa Corpórea (peso/ altura<sup>2</sup>):

172.4. PA:  x  172.5. FC:

172.6 Circunferência Abdominal:  cm 172.7 Circunferência Quadril:  cm

### **177.Efeitos Colaterais – Fase 2**

1. Não

2. Sim, leve.

3. Sim, moderado.

4. Sim, grave.

177.1. Náuseas e/ ou vômitos  177.2. Diarréia \_\_\_\_\_

177.3. Alergia de pele \_\_\_\_\_  177.4. Alergia respiratória \_\_\_\_\_

177.5. Outro(s)? \_\_\_\_\_ Quais? \_\_\_\_\_

**178. Escala de Adesão Terapêutica – Fase 2**                      1. Sim                      2. Não

178.1. Alguma vez se esqueceu de tomar a sua medicação? \_\_\_\_\_

178.2. Por vezes é descuidado a tomar a sua medicação? \_\_\_\_\_

178.3. Quando se sente melhor, deixa, por vezes, de tomar a sua medicação? \_\_\_\_\_

178.4. Por vezes, se sente pior quando toma a medicação, deixa de tomar? \_\_\_\_\_

178.5. Só tomo a medicação quando me sinto doente? \_\_\_\_\_

178.6. Não é natural para minha mente e meu corpo ser controlado pela medicação?

178.7. Os meus pensamentos são mais claros com a medicação? \_\_\_\_\_

178.8. Por usar a medicação posso prevenir de ficar doente? \_\_\_\_\_

178.9. Sinto-me estranho com a medicação? \_\_\_\_\_

178.10. A medicação faz com que eu me sinta cansado e lento? \_\_\_\_\_

**179 . Escala de abstinência de nicotina de Minnesota (MNWS) : 0, 1, 2, 3 e 4 (FASE 2)**

1. Raiva, irritabilidade e frustração \_\_\_\_\_

2. Ansiedade e nervosismo \_\_\_\_\_

3. Humor deprimido e tristeza \_\_\_\_\_

4. Desejo e fissura para fumar \_\_\_\_\_

5. Dificuldade de concentração \_\_\_\_\_

6. Aumento do apetite, fome e ganho de peso \_\_\_\_\_

7. Insônia, problemas de sono e acordar a noite \_\_\_\_\_

8. Incapacidade de relaxar \_\_\_\_\_

9. Impaciência \_\_\_\_\_

10. Obstipação \_\_\_\_\_

11. Tontura \_\_\_\_\_

12. Tosse \_\_\_\_\_

13. Pesadelo, sonhos \_\_\_\_\_

14. Náusea \_\_\_\_\_

15. Nó na garganta \_\_\_\_\_

### FASE 3

#### AVALIAÇÃO 12ª SEMANA

180. 1. Data de retirada do medicamento na farmácia  /  /  3ª Mês

180.2. Data da próxima retirada de medicamento na farmácia  /  /

180.4 Situação do Paciente  
(TABELA)

180.5. Tratamento

180.6. Monóxido

#### 182. Exame Físico – Fase 3

182.1. Altura do paciente:    cm 182.2. Peso:    Kg    g

182.3. IMC – Índice de Massa Corpórea (peso/ altura<sup>2</sup>):

182.4. PA:    x    182.5. FC:

182.6 Circunferência Abdominal:    cm 182.7 Circunferência Quadril:

#### EXAMES – FASE 3

185.21 Hemograma Anemia – Fase 3: 1- Normal 2- Alterado

185.22 Hemograma Infecção – Fase 3: 1- Normal 2- Alterado

185.23 VHS - Fase 3:

185.27 TGO – Fase 3:

185.28 TGP – Fase 3:

185.29 Creatinina – Fase 3:

186. Escala de abstinência de nicotina de Minnesota (MNWS) : 0, 1, 2, 3 e 4 – Fase 3

1. Raiva, irritabilidade e frustração \_\_\_\_\_

2. Ansiedade e nervosismo \_\_\_\_\_

3. Humor deprimido e tristeza \_\_\_\_\_

4. Desejo e fissura para fumar \_\_\_\_\_
5. Dificuldade de concentração \_\_\_\_\_
6. Aumento do apetite, fome e ganho de peso \_\_\_\_\_
7. Insônia, problemas de sono e acordar a noite \_\_\_\_\_
8. Incapacidade de relaxar \_\_\_\_\_
9. Impaciência \_\_\_\_\_
10. Obstipação \_\_\_\_\_
11. Tontura \_\_\_\_\_
12. Tosse \_\_\_\_\_
13. Pesadelo, sonhos \_\_\_\_\_
14. Náusea \_\_\_\_\_
15. Nó na garganta \_\_\_\_\_

**187. Efeitos Colaterais – Fase 3:**

1. Não      2. Sim, leve.      3. Sim, moderado.      4. Sim, grave.

187.1. Náuseas e/ ou vômitos \_\_\_\_\_       187.2. Diarréia \_\_\_\_\_

187.3. Alergia de pele \_\_\_\_\_       187.4. Alergia respiratória \_\_\_\_\_

187.5. Outro(s)? \_\_\_\_\_       Quais? \_\_\_\_\_

**188. Escala de Adesão Terapêutica - Fase 3:**

1. Sim      2. Não

188.1. Alguma vez se esqueceu de tomar a sua medicação? \_\_\_\_\_

188.2. Por vezes é descuidado a tomar a sua medicação? \_\_\_\_\_

188.3. Quando se sente melhor, deixa, por vezes, de tomar a sua medicação? \_\_\_\_\_

188.4. Por vezes, se sente pior quando toma a medicação, deixa de tomar? \_\_\_\_\_

188.5. Só tomo a medicação quando me sinto doente? \_\_\_\_\_

188.6. Não é natural para minha mente e meu corpo ser controlado pela medicação? \_\_\_\_\_

188.7. Os meus pensamentos são mais claros com a medicação? \_\_\_\_\_

188.8. Por usar a medicação posso prevenir de ficar doente? \_\_\_\_\_

188.9. Sinto-me estranho com a medicação? \_\_\_\_\_

188.10. A medicação faz com que eu me sinta cansado e lento? \_\_\_\_\_

189.1. Pontuação – **Hamilton(Fase 3)**.....

189.2. Escala de Tolerância de Fagerström (Fase 3).....

189.3. Escala de Incapacidade de Sheehan (0 – 10) – Fase 3

01. Trabalho \_\_\_\_\_

02. Vida social \_\_\_\_\_

03. Vida familiar \_\_\_\_\_

189.4. Dias perdidos ou improdutivos por mês:

Marcar S (sim) ou N (não)

189.5. Os sintomas têm causado faltas no trabalho, escola ou têm causado incapacidade em trabalhar em casa?

189.6. Mesmo que tenha ido ao trabalho e escola ou trabalho em casa, os sintomas tem diminuído sua produtividade?

300. SCID - Transtorno de HUMOR.....

- 0- Sem alteração de Humor
- 1- Transtorno Bipolar, tipo Maníaco
- 2- Transtorno Bipolar, tipo Hipomaníaco
- 3- Transtorno Bipolar, tipo Depressivo
- 4- Transtorno Bipolar, tipo Misto
- 5- Transtorno Depressivo Maior, unipolar
- 6- Transtorno Depressivo Maior, em Remissão
- 7- Transtorno Distímico
- 8- Transtorno de Humor, devido a uma Condição Médica Geral
- 9- Transtorno de Humor, Induzido por Substância
- 10- Transtorno Bipolar em Remissão

301. SCID - Transtorno de ANSIEDADE.....

- 0- Sem alteração de Ansiedade
- 1- Transtorno de Ansiedade Generalizada
- 2- Transtorno do Pânico
- 3- Agorafobia
- 4- Fobia Social
- 5- Transtorno de Estresse Pós Traumático
- 6- Transtorno Obsessivo Compulsivo
- 7- Outro

## ANEXO E

## Teste de Fagerström de dependência da nicotina (FTND)

Questionário de Tolerância de Fagerström		
Fumante?	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>
1- Quanto tempo, depois de acordar, você fuma o seu primeiro cigarro?		
0 Após 60 minutos	2 6-30 minutos	<input type="checkbox"/>
1 31-60 minutos	3 Nos primeiros 5 minutos	<input type="checkbox"/>
2- Você encontra dificuldades em evitar o fumar em lugares onde é proibido, como, por exemplo, igrejas, local de trabalho, cinemas, shoppings, etc.?		
0 Não	1 Sim	<input type="checkbox"/>
3- Qual é o cigarro mais difícil de largar ou de não fumar?		
0 Qualquer um	1 O primeiro da manhã	<input type="checkbox"/>
4- Quantos cigarros você fuma por dia?		
0 10 ou menos	2 21 a 30	<input type="checkbox"/>
1 11 a 20	3 31 ou mais	<input type="checkbox"/>
5- Você fuma mais frequentemente nas primeiras horas do dia do que durante o resto do dia?		
0 Não	1 Sim	<input type="checkbox"/>
6- Você fuma mesmo estando doente a ponto de ficar acamado a maior parte do dia?		
0 Não	1 Sim	<input type="checkbox"/>
Pontuação		
1 Muito Baixo		0 a 2
2 Baixo		3 a 4
3 Médio		5
4 Elevado		6 a 7
5 Muito Elevado		8 a 10

## ANEXO F

### Escala da Hamilton para depressão (HDRS)

**Assinalar o número apropriado.**

#### **1. HUMOR DEPRIMIDO (Tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)**

0. Ausente.

1. Sentimentos relatados apenas ao ser inquirido.

2. Sentimentos relatados espontaneamente com palavras.

3. Comunica os sentimentos não com palavras, isto é, com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro.

4. Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não-verbal do paciente.

#### **2. SENTIMENTOS DE CULPA**

0. Ausente

1. Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros.

2. Idéias de culpa ou ruminação sobre erros passados ou más ações.

3. A doença atual é um castigo.

4. Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.

#### **3. SUICÍDIO**

0. Ausente.

1. Sente que a vida não vale a pena.

2. Desejaria estar morto ou pensa na probabilidade de sua própria morte.

3. Idéias ou gestos suicidas.

4. Tentativa de suicídio ( qualquer tentativa séria, marcar 4).

#### **4. INSÔNIA INICIAL**

0. Sem dificuldades para conciliar o sono.

1. Queixa-se de dificuldade ocasional para conciliar o sono, isto é, mais de meia hora.

2. Queixa-se de dificuldade para conciliar o sono todas as noites.

### **5. INSÔNIA INTERMEDIÁRIA**

0. Sem dificuldades.
1. O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite.
2. Acorda à noite - qualquer saída da cama marcar 2( exceto p/ urinar).

### **6. INSÔNIA TARDIA**

0. Sem dificuldades.
1. Acorda de madrugada, mas volta a dormir
2. Incapaz de voltar a conciliar o sono se deixar a cama.

### **7. TRABALHO E ATIVIDADES**

0. Sem dificuldades.
1. Pensamento e sentimentos de incapacidade, fadiga ou fraqueza relacionada a atividades, trabalho ou passatempos.
2. Perda de interesse por atividades (passatempos ou trabalho) quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade).
3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade. No hospital, marcar 3 se o paciente não passar ao menos 3 horas por dia em atividades externas (trabalho hospitalar ou passatempo).
4. Parou de trabalhar devido à doença atual. No hospital, marcar 4 se o paciente não se ocupar com outras atividades, além de pequenas tarefas do leito, ou for incapaz de realizá-las sem ajuda.

### **8. RETARDO (lentidão de ideias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída)**

0. Pensamento e fala normais.
1. Leve retardo à entrevista.
2. Retardo óbvio à entrevista.
3. Entrevista difícil.
4. Estupor completo.

### **9. AGITAÇÃO**

0. Nenhuma.
1. Inquietude.
2. Brinca com as mãos, com os cabelos, etc.
3. Mexe-se, não consegue sentar quieto.
4. Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.

#### **10. ANSIEDADE PSÍQUICA**

0. Sem dificuldade.
1. Tensão e irritabilidade subjetivas.
2. Preocupação com trivialidades.
3. Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala.
4. Medos expressos sem serem inquiridos.

#### **11. ANSIEDADE SOMÁTICA**

Concomitantes fisiológicos de ansiedade, tais como:

- Gastrointestinais: boca seca, flatulência, indigestão, diarreia, cólicas, eructação;
- Cardiovasculares: palpitações, cefaleia;
- Respiratórios: hiperventilação, suspiros;
- Frequência urinária;
- Sudorese

0. Ausente
1. Leve
2. Moderada
3. Grave
4. Incapacitante

#### **12. SINTOMAS SOMÁTICOS GASTRINTESTINAIS**

0. Nenhum
1. Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no

abdômen

2. Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos.

### **13. SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL**

0. Nenhum

1. Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias.

Perda de energia e cansaço.

2. Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2.

### **14. SINTOMAS GENITAIS**

Sintomas como: perda da libido, distúrbios menstruais

0. Ausentes

1. Leves

2. Intensos

### **15. HIPOCONDRIA**

0. Ausente

1. Auto-observação aumentada (com relação ao corpo)

2. Preocupação com a saúde

3. Queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc.

4. Idéias delirantes hipocondríacas.

### **16. PERDA DE PESO (Marcar A ou B)**

A - Quando avaliada pela história clínica

0. Sem perda de peso.

1. Provável perda de peso associada à moléstia atual.

2. Perda de peso definida ( de acordo com o paciente)

3. Não avaliada.

B - Avaliada semanalmente pelo psiquiatra responsável, quando são medidas alterações reais de peso

- 
0. Menos de 0,5 Kg de perda por semana.
  1. Mais de 0,5 Kg de perda por semana.
  2. Mais de 1 Kg de perda por semana.
  3. Não avaliada.

#### **17. CONSCIÊNCIA**

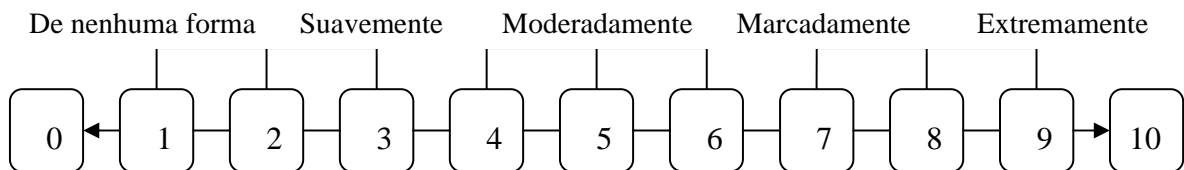
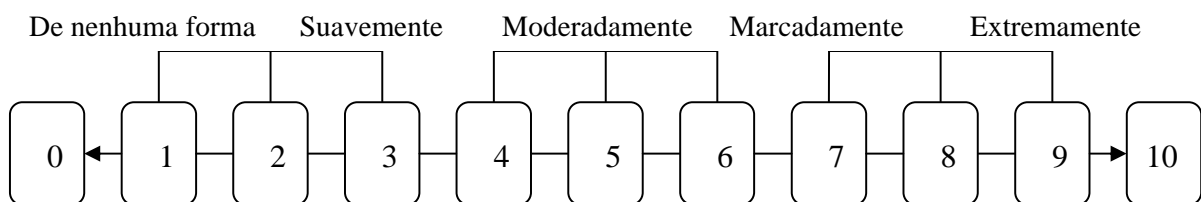
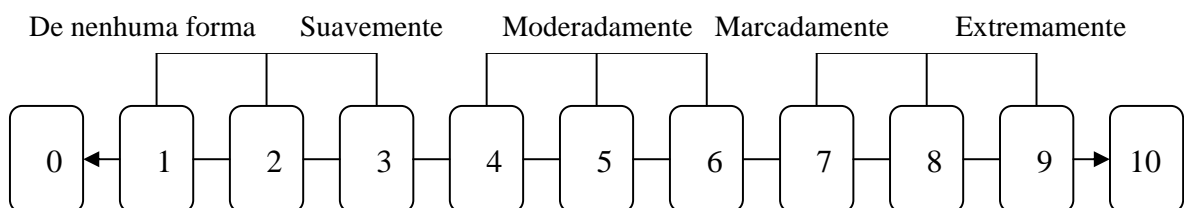
0. Reconhece que está deprimido e doente.
1. Reconhece a doença mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso, etc.
2. Nega estar doente.

**SOMAR OS PONTOS OBTIDOS EM TODOS OS ÍTENS**

**CONTAGEM TOTAL: \_\_\_\_\_**

## ANEXO G

## Escala de incapacidade de Sheehan

**Trabalho/Escola****Os sintomas têm interrompido suas atividades no trabalho/escola:****Vida Social****Os sintomas têm interrompido sua vida social:****Vida familiar/responsabilidades do lar****Os sintomas têm interrompido sua vida familiar/responsabilidades do lar:**

---

## ANEXO H

Dear Sandra,

Thank you for your interest in the SDS. You have my permission to use the SDS in the study outlined in your email below. Attached is a copy of the approved version of the SDS scale.

With best regards,

*David*

David V. Sheehan MD MBA  
Distinguished University Health Professor Emeritus  
University of South Florida College of Medicine  
E-mail: [dsheehan@health.usf.edu](mailto:dsheehan@health.usf.edu)

---

**From:** "[sandranunes@sercomtel.com.br](mailto:sandranunes@sercomtel.com.br)" <[sandranunes@sercomtel.com.br](mailto:sandranunes@sercomtel.com.br)>

**Date:** Sunday, September 2, 2012 2:21 PM

**To:** David Sheehan <[dsheehan@health.usf.edu](mailto:dsheehan@health.usf.edu)>

**Subject:** permission to use the scale

Dear Dr. David Sheehan ,

I am Professor of Psychiatry at Londrina State University, Londrina- Parana- Brazil and I may ask for permission to use the Sheehan Disability Scale for a research with smokers and non-smokers.

Thak

you for your attention

Sincerely,

Sandra Odebrecht Vargas Nunes, M.D.,PhD.



## Original Investigation

# A Comparison of Inflammatory Markers in Depressed and Nondepressed Smokers

Sandra Odebrecht Vargas Nunes, M.D., Ph.D.,<sup>1</sup> Heber Odebrecht Vargas, M.D., M.Sc.,<sup>2</sup> Juliana Brown, M.D.,<sup>3</sup> Eduardo Prudo, M.D.,<sup>3</sup> Marlene Mendonça Vargas,<sup>3</sup> Márcia Regina Pizzo de Castro, M.Sc.,<sup>3</sup> Seaní Doid, Ph.D.,<sup>4,5</sup> & Michael Berk, M.D., Ph.D.<sup>6,7</sup>

<sup>1</sup> Department of Psychiatry, Health Sciences Center, Londrina State University, University Hospital, Londrina, Brazil

<sup>2</sup> Cigarette Smoking Cessation Service, Londrina State University (UEL), University Hospital, Londrina, Brazil

<sup>3</sup> Department of Psychiatry, University of Melbourne, Parkville, Australia

<sup>4</sup> School of Medicine, Deakin University, Geelong, Australia

<sup>5</sup> Oxygen Youth Health Research Centre, Parkville, Australia

<sup>6</sup> Mental Health Research Institute, Parkville, Australia

Corresponding Author: Sandra Odebrecht Vargas Nunes, M.D., Ph.D., Universidade Estadual de Londrina, Av Adhemar de Barros, 625, Londrina, Paraná 86050-190, Brazil. Telephone: 55-45-33191178; Fax: 55-45-30375627; E-mail: sandranunes@uocrcental.com.br

Received February 9, 2011; accepted September 23, 2011

## Abstract

**Introduction:** Both smoking and depression have been associated with increased inflammatory markers. As there are few studies on inflammatory markers that distinguish between depressed and nondepressed smokers, it is unclear if there is a cumulative impact of these mediators of inflammation. The aim of this study was to investigate inflammatory markers in tobacco smokers and compare depressed and nondepressed smokers.

**Methods:** Smokers ( $n = 125$ ) were recruited from the Cigarette Smoking Cessation Service, Londrina. Mental health status was assessed using the Diagnostic Interview for Research, in accordance with the International Classification of the Disorders-10th (ICD-10). Demographic information was collected by self-report questionnaire, and the Fagerström Test for Nicotine Dependence was administered. Blood specimens were simultaneously collected and measured for C-reactive protein (hs-CRP), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), and interleukin-6 (IL-6).

**Results:** Depressed smokers had significantly higher levels of hs-CRP ( $p = .03$ ), IL-6 ( $p = .039$ ), and TNF- $\alpha$  ( $p = .021$ ) compared with nondepressed smokers. Depressed smokers were also significantly more likely than nondepressed smokers to have been hospitalized in the previous month ( $p < .032$ ), to suffer from cardiovascular disease ( $p < .001$ ) and lung disease ( $p < .003$ ), and to have more work-related disability ( $p = .001$ ).

**Conclusions:** These findings demonstrate that depressed smokers had higher hs-CRP, IL-6, and TNF- $\alpha$  levels than nondepressed smokers and had worse physical health outcomes and greater work-related disability. This may have important implications in identifying shared risk pathways for depressive and somatic disorders.

doi: 10.1093/ntr/ntr247

Advance Access published on December 16, 2011

© The Author 2011. Published by Oxford University Press on behalf of the Society for Research on Nicotine and Tobacco.

All rights reserved. For permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com

## Introduction

Depressive symptoms are closely associated with nicotine dependence and could play an important etiological role in the comorbidity of depression and nicotine dependence (Lewinthal, Kahler, Ray, & Zimmerman, 2009). Smokers are more likely to report symptoms of depression and anxiety than nonsmokers (Schmitz, Krause, & Kugler, 2005). Similarly, current smokers have an elevated risk of major depression relative to nonsmokers or former smokers (Grant, Hasin, Chou, Stinson, & Dawson, 2004). Studies of major depression, anxiety disorder, and substance use disorders have found that persons who suffer from mental illness have higher rates of lifetime and current smoking and lower quit rates compared with persons who do not suffer from mental illness (Breslau, Novak, & Kendler, 2004). Other studies have shown that tobacco smoking is highly prevalent among people with bipolar disorder and schizoaffective disorder and is associated with a worse prognosis (Dodd et al., 2010).

Some hypotheses have been postulated for the elevated risk of smoking in people with mood disorders. These include the "self-medication theory," which proposes that depression leads to smoking because nicotine dependence may have mood-modulatory effects. A second theory holds that smoking and depression have common environmental or genetic risk factors. A third one suggests that depression is a consequence of brain dysfunction induced by smoking (Dome, Lazary, Kalapos, & Röhner, 2010). Smoking may increase the risk for the development of depression (Passo et al., 2008). This may in part be due to the role of dopamine in mood regulation (Mullis & Berk, 2007) and that smoking alters the set point of the dopamine reward system in the nucleus accumbens (Dani & De Luca, 2001). Some have suggested that there may be common neurobiological substrates for substance abuse and mental disorders (Volkow, 2009).

The association between substance use disorders and psychiatric disorders could be linked by the role of stress in the

activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. This causes an increase in secretion of corticotrophin-releasing factor (CRF), a key factor involved in the stress response, which has been implicated in the pathophysiology of both substance use disorders and psychiatric disorders. Activation of CRF and noradrenergic pathways is involved in the stress-induced reinstatement of drug-seeking behavior by potentiating dopamine activity in mesolimbic reward circuits. There is a positive association between CRF/HPA response during acute drug withdrawal and withdrawal-related distress or depressive symptoms (Hartwell, Tolliver, & Brady, 2010).

The HPA axis of habitual cigarette smokers shows significant alterations compared with nonsmokers. Smokers and patients with major depression both have signs of low-grade systemic inflammation that are mediated in part by activation of the HPA axis (Maes et al., 2009; Rohleder & Kirschbaum, 2006).

There is evidence that pro-inflammatory cytokines such as C-reactive protein (CRP), interleukin-1 beta (IL-1 $\beta$ ), tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ), and interleukin-6 (IL-6) are increased in depressive disorder (Alexi et al., 2008; Berk, Wadler, Kuschke, & O'Neill-Kerr, 1997; Maes et al., 1999, 2009; Miller, Maletic, & Raison, 2009; Raison, Capuron, & Miller, 2006) as well as in nicotine dependence (Yanbaeva, Dentener, Creutzberg, Wouling, & Wouters, 2007). What is unclear is if depressed smokers have greater levels of inflammatory markers than nondepressed smokers. This is of relevance given the allostatic load hypothesis. Allostatic load describes a process whereby the combined effects of genetic load, life stressors, and aggravating factors, such as substance use, combine to lead to a cumulative process of "wear and tear" (Kapczynski et al., 2008). If there is a cumulative load of environmental and disease factors on biomarkers, this has implications for shared vulnerability pathways to medical and psychiatric disorders. It is known, for example, that elevated CRP is a risk factor for the development of cardiovascular disorders, osteoporosis, and depression (Pasco et al., 2006, 2008; Williams et al., 2009). If smoking adds to depression in terms of effects on these biomarkers, this can assist in explaining the pathways to cumulative risk.

This study tests the hypothesis that there are differences in inflammatory marker levels and clinical characteristics among depressive current smokers and nondepressive current smokers.

## Methods

### Participants and Procedures

Current smokers ( $N = 133$ ) were recruited from outpatients of the Cigarette Smoking Cessation Service, Londrina State University, Paraná, Brazil (UEL). This service offers treatment for a period of 1 year. A cross-sectional study was conducted on a sample recruited from January of 2008 to March 2010.

### Inclusion/Exclusion Criteria

Smokers were male and female, 18–65 years old. The exclusion criteria for this study were delirium, dementia, amnesia, and other cognitive disorders, hepatitis C and B and HIV. All subjects gave written informed consent to participate in the study. Research Ethics Committee of UEL granted approval for this research.

## Measures

### Self-reported Questionnaire

A self-reported questionnaire was used to gather information on demographic, work and domestic functioning, and medical history. Smoking status, clinical information, such as body mass index (BMI), hospitalization, and comorbidities were obtained through interviewer-administered structured questionnaire. The smokers were asked to estimate the average number of cigarettes they smoked per day and the number of years that they had smoked cigarettes.

### Depressive Disorder

Depressive disorder diagnosis was made in accordance with the International Classification of the Disorders-10th (ICD-10). The Diagnostic Interview for Research, Portuguese version (World Health Organization, 1993) was used to determine symptomatic criteria for a depressive disorder F33 in the ICD-10.

### Nicotine Dependence

The diagnosis of nicotine dependence was in accordance with the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV; American Psychiatric Association, 2000).

### The Fagerström Test for Nicotine Dependence

The Fagerström test for Nicotine Dependence (FTND; Fagerström, 1978; Fagerström & Schneider, 1989; Heatheron, Kozlowski, Fricker, & Fagerström, 1991; Pomerleau, Carton, Lutzke, Fleckland, & Pomerleau, 1994) was administered to all study participants. This instrument has been translated into Portuguese and validated using a sample of Brazilian smokers by Carmo and Paevo (2002).

### The Alcohol, Smoking, and Substance Involvement Screening Test (ASSIST)

Smokers whose alcohol involvement scores were between 11 and 26 were at a moderate risk of harm and were offered a brief intervention. Smokers whose score was 27 or more were at a high risk of harm and substance dependence and required more than a brief intervention (World Health Organization ASSIST Working Group, 2002).

### Biomarker Samples

Laboratory analysis of inflammatory markers was carried out in the University Hospital, Londrina State University (UEL), and Paraná, Brazil. Peripheral blood samples (5 ml) were collected from smokers and immediately centrifuged at 2,800 rpm for 10 min. Serum samples were stored at  $-70^{\circ}\text{C}$  until analyzed by standard laboratory assays. Serum IL-6, IL-1 $\beta$ , and TNF- $\alpha$  levels were measured using commercially available enzyme-linked immunosorbent assay reagents (Becton Dickinson OptEIA; BD Biosciences Pharmingen, San Diego, CA). Serum levels of CRP were determined by a high-sensitivity immunonephelometric method (Nephelometer II; Dade Behring, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Deerfield, IL), with an analytical sensitivity of 0.175 mg/L and linearity up to 1,100 mg/L. Intra-assay coefficient of variation ranged from 2.3% to 4.4%, and interassay coefficients of variation ranged from 2.6% to 3.7%, according to the manufacturers. The results were expressed as milligrams per liter (mg/L).

Other laboratory measures included plasma glucose ( $>100$  mg/dl), triglyceridemia (triglycerides  $\geq 150$  mg/dl), and low levels of high-density lipoprotein (HDL) cholesterol (men  $<40$  mg/dl, women  $<50$  mg/dl).

## Inflammation in depressed smokers

### Statistical Analyses

Demographic, clinical, status smoking, and depression variables were assessed using chi-square ( $\chi^2$ ) or Fisher Exact and Mann-Whitney tests ( $U$ ) as appropriate. Data are reported as means ( $\bar{X}$ ) and standard deviation ( $\pm SD$ ) and median and lower and upper quartile (Q1–Q3) for continuous variables and counts and as percentages for discrete variables, with  $p$  values  $<.05$  required for statistical significance.

## Results

### Demographic and Smoking Status for Nondepressive Smokers and Depressive Smokers

A total of 159 smokers were enrolled. There were no significant differences in demographic and smoking variables for smokers who met or did not meet diagnostic criteria for a depressive disorder as summarized in Table 1.

Smokers who met diagnostic criteria for a depressive disorder had more work-related disability and were more likely to receive a disability pension than nondepressive smokers ( $p = .001$ ). There were no significant differences in gender, age, educational background, and smoking in family history between groups.

There were no significant differences between smokers who met or did not meet diagnostic criteria for a depressive disorder on smoking severity (mean of Fagerström), number of cigarettes smoked per day, age at commencing smoking, and years of smoking. Contrary to expectations, there were no significant differences between smokers who met or did not meet diagnostic criteria for a depressive disorder with regard to attempting to quit smoking.

### Clinical Characteristics and Inflammatory Biomarkers Among Nondepressive Smokers and Depressive Smokers

BMI, plasma glucose, HDL, triglycerides, and ASSIST score for alcohol did not differ between depressed current smokers and nondepressed current smokers.

Table 1. Demographic and Smoking Status for Nondepressive Smokers and Depressive Smokers

Variables	Smokers without depressive disorder, $n = 78$		Smokers with depressive disorder, $n = 77$		Test	$p$ value
	$n$	%	$n$	%		
Gender						
Male	34	43.6	19	24.7	$\chi^2 = 6.16$	.013
Female	44	56.4	58	75.3		
Age (years)						
$\bar{X} \pm SD$	45.4	8.5	47.2	8.6	$U = 1.51$	.220
Marital status						
Divorced or separated	10	12.8	14	18.2	Fisher	.496
Married or cohabiting	50	64.1	46	59.7		
Single	15	19.2	11	14.3		
Widowed	3	3.8	6	7.8		
Educational background $>8$ years	55	70.5	54	70.1	$\chi^2 = 0.00$	.958
Disability for work—receiving disability pension	11	14.4	29	37.7	$\chi^2 = 11.23$	.001
Previous quit attempts						
None	48	61.5	40	51.9	Fisher	.032
1–3	12	15.4	25	32.5		
$>3$	18	23.1	11	14.3		
Attempted (still smoking)	0	0.0	1	1.3		
Mental disorders in family	30	38.5	46	59.7	$\chi^2 = 7.02$	.008
Age first smoked (years)						
$\bar{X} \pm SD$	15.7	3.5	14.9	25.3	$U = 3.32$	.069
Years of smoking						
$\bar{X} \pm SD$	29.1	9.9	30.8	9.6	$U = 0.87$	.351
Cigarettes/day						
$\leq 20$	46	59.0	56	72.7	$\chi^2 = 3.26$	.071
$\geq 21$	32	41.0	21	27.3		
Smoking in your house	25	32.1	31	40.3	$\chi^2 = 1.13$	.287
Worry about weight gain	37	47.4	41	53.9	$\chi^2 = 0.65$	.419
Fagerström mean						
$\bar{X} \pm SD$	5.6	2.1	5.9	2.3	$U = 0.40$	.527

Note.  $\chi^2$  indicates chi-square test; Fisher = Fisher exact test;  $U$  = Mann-Whitney Test;  $\bar{X}$  = mean.

Table 2. Clinical Characteristics and Inflammatory Biomarkers Among Nondepressed Smokers and Depressed Smokers

Variables	Smokers without depressive disorder, n = 78		Smokers with depressive disorder, n = 77		Test	p value
Hospitalization last month (n / %)	6	7.7	15	19.5	$\chi^2 = 4.60$	.032
Diabetes (yes; n / %)	5	6.4	9	11.7	$\chi^2 = 1.31$	.252
Cardiovascular diseases (n / %)	5	6.4	20	26.0	$\chi^2 = 10.96$	.001
Lung disease (n / %)	16	20.5	33	42.9	$\chi^2 = 8.95$	.003
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )						
$\bar{X} \pm SD$	26.0	5.2	26.0	4.9	<i>U</i> = 0.00	.974
Alcohol problems (ASSIST $\geq 3$ ; n / %)						
0–10	64	82.1	63	81.8	Fisher	.634
11–26	13	16.7	11	14.3		
$\geq 27$	1	1.3	3	3.9		
Plasma glucose (>100 mg/dL; n / %)	62	79.5	62	80.5	$\chi^2 = 0.03$	.872
Total cholesterol						
$\bar{X} \pm SD$	190.4	39.9	188.9	44.8	<i>U</i> = 0.02	.875
High-density lipoprotein						
$\bar{X} \pm SD$	44.5	14.3	43.1	11.9	<i>U</i> = 0.07	.790
Triglycerides						
$\bar{X} \pm SD$	175.2	163.1	164.8	114.8	<i>U</i> = 0.05	.830
Interleukin-6						
$\bar{X} \pm SD$	5.5	10.0	8.4	15.7	<i>U</i> = 4.27	.039
Tumor necrosis factor-alpha						
$\bar{X} \pm SD$	10	26.4	16.7	26.0	<i>U</i> = 5.36	.021
C-reactive protein						
$\bar{X} \pm SD$	3.5892	4.3	6.0553	9.5	<i>U</i> = 3.83	.050

Note.  $\chi^2$  indicates chi-square test; Fisher = Fisher exact test; *U* = Mann-Whitney Test;  $\bar{X}$  = mean. Alcohol ASSIST: 0–10 low risk; 11–26 moderate risk;  $\geq 27$  high risk.

Smokers who met diagnostic criteria for a depressive disorder had higher plasma levels of CRP ( $p = .05$ ), IL-6 (.039), and TNF- $\alpha$  (.021) than nondepressed smokers. The relation with inflammation was independent of its association with adiposity and atherosclerosis. The smokers who met diagnostic criteria for a depressive disorder were also more likely to have cardiovascular disease ( $p < .0001$ ) or lung disease ( $p < .003$ ) than nondepressed smokers (Table 2).

## Discussion

The results of this study show that individuals who smoke and are depressed have higher levels of inflammatory biomarkers, particularly CRP levels, TNF alpha, and IL-6, than nondepressed smokers. This is of interest, given recent meta-analyses of inflammatory biomarkers in depression, where both CRP and IL-6 were elevated (Dowlati et al., 2010; Howren, Lamkin, & Sals, 2009). In particular, CRP and IL-6 were related to comorbid medical disorders. This is concordant with the notion of shared risk pathways for common medical and psychiatric comorbidities.

Levels of serum TNF- $\alpha$  and IL-1 are associated with increased risk of depression, cognitive impairments, and reduced responsiveness to treatment. In addition, recent findings have shown that centrally expressed TNF- $\alpha$  and IL-1 play a dual role in the regulation of synaptic plasticity (Khairoua, Machado-Vicira, Du, &

Marij, 2009). The peripheral and central inflammatory systems operate in parallel and prolonged microglial hyperactivity may lead to neuronal apoptosis and brain damage. Antineural antibodies can also arise following infection. An association between viral infection and major depressive disorder is reported, such as detection of Borna disease virus p24 RNA in peripheral blood cells from Brazilian mood and psychotic disorder patients (Miranda et al., 2006). Patients with a history of nonresponse to antidepressants have been found to exhibit increased plasma concentrations of IL-6 and acute-phase proteins when compared with treatment responsive patients (Maes et al., 2009).

There may be common pathways through which cigarette smoking can affect human physical and mental health. Long-term smoking exposure can result in systemic oxidant-antioxidant imbalance as reflected by increased of lipid peroxidation products and depleted levels of antioxidants in plasma of smokers. Smoking increases the risk of an inflammatory response (Yarbaeva et al., 2007). In depression, there is similarly evidence of increased oxidative stress and inflammation (Berk, 2009; Maes, Galecki, Chang, & Berk, 2011; Maes, Ruckoanich, Chang, Mahanonda, & Berk, 2011). In particular, it is thought that shared inflammatory and oxidative stress may be part of the reason for the common co-occurrence of depression and medical disorders. In a study of acute coronary patients with or without depression, smoking was associated with increased in inflammatory markers in depressed patients (Lospérance,

## Inflammation in depressed smokers

Frasure-Smith, Théroux, & Irwin, 2004). Increased CRP has been associated with higher rates of death and myocardial infarction in smokers and nonsmokers (Moghbeli et al., 2005). CRP has similarly been associated with increased risk for osteoporosis (Pasco et al., 2006), and there is a link between depression and reduced bone mineral density (Pasco et al., 2008).

The cytokine hypothesis of depression suggests that inflammation may also induce neurodegeneration through increased levels of neurotoxic TRYCATs (tryptophan catabolites along the indoleamine oxidase pathway); increased oxidative and nitrosative stress; glucocorticoid; and some raised pro-inflammatory cytokines, such as IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF- $\alpha$ . The inflammatory and neurodegenerative hypothesis of depression support the view that these pathways are involved in treatment-resistant or refractory depression. It has been proposed that an active process of neuroprogression in mood disorder is underlined by changes in inflammation, oxidative stress, and neurotrophins (Berk et al., 2010, 2011). This has implications for the development of novel therapies for those individuals predicated on these systems; putative agents include statins, anti-inflammatory agents, and agents modulating oxidative stress such as N-acetyl cysteine (Berk et al., 2008; Pasco, Jack, et al., 2010).

This study adds weight to the notion that there may be a causal relationship between inflammation and depression. A study of biomarkers in depressive patients found that higher CRP and IL-6 predicted cognitive symptoms of depression at follow-up, while baseline symptoms of depression did not predict inflammatory markers at follow-up. Pasco, Nicholson, et al. (2010) similarly found that levels of hs-CRP were predictive of the subsequent development of depression. These findings suggest that inflammation may more generally precede depression or precede the cognitive symptoms of depression (Gimeno et al., 2009).

In summary, this study suggests that smokers with a depressive disorder have a greater risk of inflammation, cardiovascular disease, lung disease, hospitalization, and more disability for work compared with smokers who do not suffer from depression. These results have important implications for guiding treatment and prevention efforts as well as increasing current understanding of risk factors associated with depressive disorders in smokers. In particular, people being treated for smoking cessation should be screened for depression, and people with depression who smoke should be encouraged to quit smoking. Indeed the notion of valence in motivation for change is salient; people's behavior is more likely to change when the message for change is personalized and linked to current distress. The message to a depressed individual that smoking is a relevant risk may be a clinically meaningful motivator for change. Understanding mechanistic risk pathways underpins that understanding.

## Funding

Funding for this study was provided by the Fundação Araucária of Paraná State and by of the Cigarette Smoking Cessation Service, Londrina State University, Paraná, Brazil (UEL).

## Declaration of Interests

None declared.

## Acknowledgments

We are grateful to the Health Science Program of Post-Graduation and the Center for Treatment of Smoking of Londrina State University, which funded this study. The authors take responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

## References

- Alessi, S., Martinez, P. E., Kelkar, S., Elias, I., Rossaville, D. S., Litwak, S. J., et al. (2005). Major depression is associated with significant diurnal elevations in plasma interleukin-6 levels, a shift of its circadian rhythm, and loss of physiological complexity in its secretion: Clinical implications. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *90*, 2922–2930. doi:10.1210/jc.2004-1667
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR, fourth edition, text revision*. Washington, DC: Author. doi:10.1176/appi.books.9780890423349
- Berk, M. (2009). Neuroprogression: Pathways to progressive brain changes in bipolar disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *12*, 441–443. doi:10.1017/S1461145708009498
- Berk, M., Conus, P., Kapczinski, F., Andreazza, A. C., Yücel, M., Wood, S. J., et al. (2010). From neuroprogression to neuroprotection: Implications for clinical care. *Medical Journal of Australia*, *193*(4 Suppl.), S36–S40. Retrieved from [http://www.mja.com.au/public/issues/193\\_04\\_160810/ber10227\\_fm.html](http://www.mja.com.au/public/issues/193_04_160810/ber10227_fm.html)
- Berk, M., Copolov, D. L., Dean, O., Lu, K., Jeavons, S., Schapkaite, I., et al. (2008). N-acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder—A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Biological Psychiatry*, *64*, 468–475. doi:10.1016/j.biopsych.2008.04.022
- Berk, M., Kapczinski, F., Andreazza, A. C., Dean, O. M., Giordano, F., Mason, M., et al. (2011). Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: Focus on inflammation, oxidative stress and neurotrophic factors. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *35*, 804–817. doi:10.1016/j.neubiorev.2010.10.001
- Berk, M., Waden, A. A., Kuschke, R. H., & O'Neill-Kerr, A. (1997). Acute phase proteins in major depression. *Journal of Psychosomatic Research*, *43*, 329–334. doi:10.1016/0924-977X(96)87933-7
- Breslau, N., Novak, S. P., & Kessler, R. C. (2004). Psychiatric disorders and stages of smoking. *Biological Psychiatry*, *55*, 69–76. doi:10.1016/S0006-3223(03)00317-2
- Carmo, J. T., & Paes, A. A. (2002). A adaptação ao português do Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND) para avaliar a dependência e tolerância à nicotina em fumantes. *Revista Brasileira de Medicina*, *59*, 73–80. Retrieved from [http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=+0038&id\\_materia=1798](http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=+0038&id_materia=1798)

## Nicotine &amp; Tobacco Research, Volume 14, Number 5 (May 2012)

- Dani, J. A., & De Biasi, M. (2001). Cellular mechanisms of nicotine addiction. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, *70*, 439–446. doi:10.1016/S0091-3057(01)00652-9
- Dodd, S., Brnabic, A. J., Berk, L., Fitzgerald, P. R., deCastella, A. R., Ffili, S., et al. (2010). A prospective study of the impact of smoking on outcomes in bipolar and schizoaffective disorder. *Comprehensive Psychiatry*, *51*, 504–509. doi:10.1016/j.comppsy.2009.12.001
- Dome, P., Lazary, J., Kalapos, M. P., & Réhner, Z. (2010). Smoking, nicotine and neuropsychiatric disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *34*, 295–342. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.07.013
- Dowlati, Y., Herrmann, M., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., et al. (2010). A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biological Psychiatry*, *67*, 446–457. doi:10.1016/j.biopsych.2009.09.033
- Fagerström, K. O. (1978). Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addictive Behaviors*, *3*, 235–241. doi:10.1016/0306-4608(78)90024-2
- Fagerström, K. O., & Schneider, N. G. (1989). Measuring nicotine dependence: A review of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *Journal of Behavioral Medicine*, *12*, 159–182. doi:10.1007/BF00846549
- Girimo, D., Kivimäki, M., Brunner, E. J., Elovainio, M., de Voglio, R., Steptoe, A., et al. (2009). Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. *Psychological Medicine*, *39*, 413–423. doi:10.1017/S0033291708003723
- Grant, R. F., Hasin, D. S., Chou, P., Stinson, F. S., & Dawson, D. A. (2004). Nicotine dependence and psychiatric disorders in the United States. *Archives of General Psychiatry*, *61*, 1107–1115. doi:10.1001/archpsyc.61.11.1107
- Hartwell, K. J., Tolliver, B. K., & Brady, K. T. (2010). Biologic commonalities between mental illness and addiction. *Primary Psychiatry*, *17*, 68–74. Retrieved from <http://www.primarypsychiatry.com/aspa/articleDetail.aspx?articleid=2238>
- Heatherton, T. F., Kozlowski, L. T., Frecker, R. C., & Fagerström, K. O. (1991). The Fagerström Test for Nicotine Dependence: A revision of the Fagerström Tolerance Questionnaire. *British Journal of Addiction*, *86*, 1119–1127. doi:10.1111/j.1360-0443.1991.tb01879.x
- Howren, M. B., Lamkin, D., & Sub, J. (2009). Association of depression with C-reactive protein, IL-1, and IL-6: A meta-analysis. *Psychosomatic Medicine*, *71*, 171–186. doi:10.1097/PSY.0b013e3181907c1b
- Kapczinski, F., Vieta, E., Andreazza, A. C., Frey, B. N., Gomes, F. A., Tramontina, J., et al. (2008). Allostatic load in bipolar disorder: Implications for pathophysiology and treatment. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *32*, 675–692. doi:10.1016/j.neubiorev.2007.10.005
- Khairova, R., Machado-Vieira, R., Du, J., & Manji, H. (2009). A potential role for pro-inflammatory cytokines in regulating synaptic plasticity in major depressive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, *12*, 361–378. doi:10.1017/S1446144709009924
- Leoprance, F., Frazer-Smith, N., Théroux, P., & Irwin, M. (2004). The association between major depression and levels of soluble intercellular adhesion molecule 1, interleukin-6, and C-Reactive protein in patient with recent acute coronary syndromes. *American Journal of Psychiatry*, *161*, 271–277. doi:10.1176/appi.ajp.161.2.271
- Leventhal, A. M., Kahler, C. W., Ray, L. A., & Zimmerman, M. (2009). Refining the depression-nicotine dependence link: Patterns of depressive symptoms in psychiatric outpatients with current, past, and no history of nicotine dependence. *Addictive Behaviors*, *34*, 297–305. doi:10.1016/j.addbeh.2008.11.008
- Maes, M., Galecki, P., Chang, Y. S., & Berk, M. (2011). A review on the oxidative and nitrosative stress (O&NS) pathways in major depression and their possible contribution to the neurodegenerative process in the illness. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *35*, 676–692. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.05.004
- Maes, M., Mcluar, H., Bosman, F., Bergmans, R., Vandoolaeghe, E., Ranjan, R., et al. (1995). Increased plasma concentrations of interleukin-6, soluble interleukin-6, soluble interleukin-2 and transferrin receptor in major depression. *Journal of Affective Disorders*, *34*, 301–309. doi:10.1016/0165-0327(95)00028-1
- Maes, M., Buckenich, P., Chang, Y. S., Mahanonda, N., & Berk, M. (2011). Multiple aberrations in shared inflammatory and oxidative stress (IO & NS) pathways explain the co-association of depression and cardiovascular disorder (CVD), and the increased risk for CVD and mortality in depressed patients. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *35*, 769–783. doi:10.1016/j.pnpbp.2010.06.008
- Maes, M., Yirmiya, R., Norberg, J., Reuse, S., Hibbeln, J., Perini, G., et al. (2009). The inflammatory & neurodegenerative (I&ND) hypothesis of depression: Leads for future research and new drug developments in depression. *Metabolic Brain Disease*, *24*, 27–33. doi:10.1007/s11011-008-9118-1
- Malhi, G. S., & Berk, M. (2007). Does dopamine dysfunction drive depression? *Acta Psychiatrica Scandinavica Supplementum*, *115*, 116–124. doi:10.1111/j.1600-0447.2007.00969.x
- Miller, A., Maletic, V., & Raison, C. (2009). Inflammation and its discontents: The role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biological Psychiatry*, *65*, 732–741. doi:10.1016/j.biopsych.2008.11.029
- Miranda, H. O., Nunes, S. O. V., Clavo, E. S., Suzart, S., Itano, E. N., & Watarabe, M. A. (2006). Detection of Borna disease virus p24 RNA in peripheral blood cells from Brazilian mood and psychotic disorder patients. *Journal of Affective Disorders*, *90*, 43–47. doi:10.1016/j.jad.2005.10.008
- Moghbeli, N., Kirtanz, A., Ray, K., Murphy, S., Gibson, M., Braunwald, E., et al. (2005). C-reactive protein and cardiovascular

### Inflammation in depressed smokers

outcomes in smokers versus nonsmokers in non-ST-elevation acute coronary syndrome. *American Journal of Cardiology*, 96, 635–638. doi:10.1016/j.amjcard.2003.04.083

Pasco, J. A., Jack, F. N., Williams, L. J., Henry, M. J., Nicholson, G. C., Kotowicz, M. A., et al. (2010). Clinical implications of the cytokine hypothesis of depression: The association between use of statins and aspirin and the risk of major depression. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 79, 323–325. doi:10.1159/000319530

Pasco, J. A., Kotowicz, M. A., Henry, M. J., Nicholson, G. C., Spillbury, H. J., Box, J. D., et al. (2006). High-sensitivity C-reactive protein and fracture risk in elderly women. *Journal of the American Medical Association*, 296, 1353–1355. doi:10.1001/jama.296.11.1353

Pasco, J. A., Nicholson, G. C., Ng, F., Henry, M. J., Williams, L. J., Kotowicz, M. A., et al. (2008). Oxidative stress may be a common mechanism linking major depression and osteoporosis. *Acta Neuropsychiatrica*, 20, 112–116. doi:10.1111/j.1601-5215.2008.00285.x

Pasco, J. A., Nicholson, G. C., Williams, L. J., Jack, F. N., Henry, M. J., Kotowicz, M. A., et al. (2010). Association of high-sensitivity C-reactive protein with major depression. *British Journal of Psychiatry*, 197, 372–377. doi:10.1192/bjp.bp.109.076430

Pomerleau, C. S., Carton, S. M., Lutzke, M. L., Flenland, K. A., & Pomerleau, O. F. (1994). Reliability of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire and the Fagerstrom Test for Nicotine Dependence. *Addictive Behaviors*, 19, 33–39. doi:10.1016/0306-4603(94)90049-3

Raison, C., Capuron, L., & Miller, A. (2006). Cytokines sing the blues: Inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends in Immunology*, 27, 24–31. doi:10.1016/j.it.2005.11.006

Schlöder, N., & Kirschbaum, C. (2006). The hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in habitual smokers. *International Journal of Psychophysiology*, 59, 236–243. doi:10.1016/j.ijpsycho.2005.10.012

Schmitz, N., Kruse, J., & Kugler, J. (2003). Disabilities, quality of life, and mental disorders associated with smoking and nicotine dependence. *American Journal of Psychiatry*, 160, 1670–1676. doi:10.1176/appi.ajp.160.9.1670

Volkow, N. D. (2003). What do we know about drug addiction? *American Journal of Psychiatry*, 162, 1401–1402. Retrieved from <http://ajp.psychiatryonline.org/cgi/reprint/162/8/1401>

Williams, L. J., Pasco, J. A., Jack, F. N., Henry, M. J., Dodd, S., & Berk, M. (2009). Depression and bone metabolism: A review. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 78, 16–23. doi:10.1159/000162297

World Health Organization. (1993). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders, diagnostic criteria for research*. Retrieved from <http://www.who.int/classifications/icd/en/GRN BOOK.pdf>

World Health Organization ASSIST Working Group. (2002). The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST): Development, reliability and feasibility. *Addiction*, 97, 1183–1194. doi: 10.1046/j.1360-0443.2002.00183.x

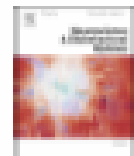
Yanbaeva, D., Dentener, M., Creutzberg, E., Wessling, G., & Wouters, E. (2007). Systemic effects of smoking. *Chest*, 135, 1357–1366. doi:10.1378/chest.06-2179

Neuroscience and Biobehavioral Reviews (2013) 37, 129–134



Contents lists available at ScienceDirect

## Neuroscience and Biobehavioral Reviews

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/neubiorev](http://www.elsevier.com/locate/neubiorev)

## Review

## The shared role of oxidative stress and inflammation in major depressive disorder and nicotine dependence

Sandra Odebrecht Vargas Nunes<sup>a,b,c</sup>, Heber Odebrecht Vargas<sup>a,b</sup>, Eduardo Prado<sup>c</sup>, Decio Sabbatini Barbosa<sup>b</sup>, Luiz Picoli de Melo<sup>b</sup>, Steven Moylan<sup>d</sup>, Seetal Dodd<sup>c,d</sup>, Michael Berk<sup>c,d,e,f,g</sup><sup>a</sup> Department of the Cellulos, Universidade Estadual Paulista, Instituto de Ciéncias Exatas, Marília, SP, Brazil, Brazil<sup>b</sup> Center of Applied and Technological Research, Universidade Paulista, Universidade Paulista, Campus Santa Rita, P.O. Box 5000, 13160-900 Santa Rita, Marília, SP, Brazil, Brazil<sup>c</sup> Department of Psychiatry, University of Queensland, St. Lucia, Victoria, Australia<sup>d</sup> School of Medicine, Deakin University, Geelong, Victoria, Australia<sup>e</sup> Cryogenic and Health Research Centre, Centre for Neurodegenerative Research, University of Queensland, St. Lucia, Australia<sup>f</sup> Research Centre for the Prevention of Mental Illness, Deakin University, Geelong, Victoria, Australia<sup>g</sup> Early and Delayed Onset of Mental Illness, Deakin University, Geelong, Victoria, Australia<sup>h</sup> Department of Cellulos, Universidade Estadual Paulista, Universidade Paulista, Instituto de Ciéncias Exatas, Marília, SP, Brazil, Brazil

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 6 October 2012

Received in revised form 21 April 2013

Accepted 20 April 2013

## Keywords:

depression  
neuroinflammation  
oxidative stress  
nicotine  
neuroprotection

## ABSTRACT

Nicotine dependence is common in people with mood disorders; however the operative pathways are not well understood. This paper reviews the contribution of inflammation and oxidative stress pathways to the co-association of depressive disorder and nicotine dependence, including increased levels of pro-inflammatory cytokines, increased acute phase proteins, decreased levels of antioxidants and increased oxidative stress. These could be some of the potential pathophysiological mechanisms involved in neuro-progression. The shared inflammatory and oxidative stress pathways by which smoking may increase the risk for development of depressive disorders are in part mediated by increased levels of pro-inflammatory cytokines, diverse neurotransmitter systems, activation the hypothalamic–pituitary–adrenal (HPA) axis, microglial activation, increased production of oxidative stress and decreased levels of antioxidants. Depressive disorder and nicotine dependence are additionally linked (imbalance between neuroprotective and neurodegenerative metabolites in the tyrosine pathway that contribute to neuroprogression). These pathways provide a mechanistic framework for understanding the interaction between nicotine dependence and depressive disorder.

© 2013 Published by Elsevier Ltd.

## Contents

1. Introduction.....	1337
2. Methods.....	1337
3. Shared oxidative stress pathways and inflammatory markers in both depressive disorder and nicotine dependence.....	1338
4. Inflammation and the involvement of neurotransmitters in both depressive disorder and nicotine dependence.....	1338
5. Stress in individuals with depressive disorders and nicotine dependence.....	1340
6. Epigenetic effects in both depressive disorder and nicotine dependence.....	1340
7. Inflammation and oxidative stress are linked to central nervous system (CNS) dysfunction in both depressive disorder and nicotine dependence.....	1341
7.1. Neuroprogression pathways in depression.....	1341
7.2. Neuroprogression pathways in nicotine dependence.....	1341
7.3. Mitochondrial dysfunction may contribute to neuroprogression.....	1342
7.4. Autoimmune disorders may contribute to neuroprogression.....	1342
7.5. Neuroimaging studies have demonstrated brain abnormalities.....	1342

\* Corresponding author at: Universidade Estadual de Marília, Avenida Anacleto de Barros, 300, Marília, SP, 13160-900 Brazil, Brazil. Tel.: +55 51 3333 3333; fax: +55 51 3333 3333.

E-mail address: [sandrovargas@uemarilia.br](mailto:sandrovargas@uemarilia.br) (S.O.V. Nunes).

<b>II. Conclusions and implications for clinical practice</b> .....	1340
<b>Acknowledgments</b> .....	1340
<b>References</b> .....	1340

## 1. Introduction

Depressive disorder is highly comorbid with nicotine dependence. In the National Comorbidity Survey, nearly 50% of individuals with a life-time history of depression were current or past smokers, compared to less than 30% of those without a life-time history of depression (Lasser et al., 2000; Ziedonis et al., 2008). The comorbidity of nicotine dependence and depressive disorders can be explained either through common pathways or shared predisposing factors, such as genetic or environmental factors that may increase both smoking and depression. Smoking also appears to increase the risk for the development of mood disorders (Panco et al., 2008; Pedersen and von Soos, 2009; Ziedonis et al., 2008). Depressive and anxiety disorders are an overwhelmingly strong predictor of daily smoking (Patton et al., 1998). Pre-existing psychiatric disorders predict the subsequent onset of daily smoking and progression to nicotine dependence (Isvoranu et al., 2004).

People with current nicotine dependence exhibit greater prevalence and severity of several depressive symptoms compared to people with no history of nicotine dependence (Larventhal et al., 2004). Smokers with nicotine dependence have more severe depressive and anxiety symptoms and recover more slowly (Jamal et al., 2012) such that smoking worsens treatment prognosis (Dodd et al., 2003).

There is significant literature describing the pathways that may explain the co-occurrence of depressive disorder and nicotine dependence. The effects of diverse neurotransmitters, particularly glutamate, serotonin, and dopamine, have been demonstrated in both addiction and mood regulation. Dopaminergic agents such as the antidepressant bupropion have been used successfully for the relief of smoking withdrawal syndromes (Danowski, 2011). Dopamine plays a key role in the regulation of mood and in depression (Berk et al., 2007 a; Malhi and Berk, 2007). Cigarette smoking is associated with decreased serotonin function (Malone et al., 2003), and there is extensive evidence of serotonergic abnormalities in depression (Stockmeier, 2002). Plasma levels of glutamate in patients with mood disorders were significantly higher than those in the control group (Hashimoto, 2011), and dysfunctional peripheral glutamate receptors are reported in depression (Berk et al., 2001).

There is also evidence that inflammatory pathways may link smoking and depression. Depressed smokers have higher levels of pro-inflammatory cytokines (PICs) than non-depressed smokers, including tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), and acute phase proteins such as C-reactive protein (CRP) (Nunes et al., 2007).

Both depressive disorders and cigarette smoking are associated with increased levels of oxidative stress (Berk et al., 2011a,b; Maas et al., 2011; Ryttilä et al., 2006; van der Vaart et al., 2004). Oxidative stress results from an oxidant-antioxidant imbalance, as either an excess of oxidants and/or a depletion of antioxidants, leading to potential protein, lipid, carbohydrate, and deoxyribonucleic acid (DNA) damage (Sies, 1991, 1997).

This article focuses on inflammation and oxidative stress in nicotine dependence and depressive disorders. Inflammation and oxidative stress may interact to increase the risk of neurodegeneration of these diseases. In this context, we used studies to provide a better characterization of the shared role of inflammation and oxidative stress in individuals with co-occurring disorders that affect neurotransmitters and that activate the

hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and microglial cells. This review article also discusses the fact that both nicotine dependence and depressive disorders both diseases with brain dysfunction by increase the levels of inflammatory biomarkers, increase the production of oxidants, decrease the levels of antioxidants, alter mitochondrial function and modify gene function. Finally, this review provides some evidence for clinical practice.

## 2. Methods

A narrative review was performed to investigate studies showing explicit associations between depressive disorder, nicotine dependence, inflammation and oxidative stress. The sources used were identified in the electronic database Medline (PubMed) and were limited to English language articles published between January 2000 and July 2012. Using the MeSH (Medical Subject Headings), the following search terms were used: "depressive disorder" and "smoking" and "inflammation", and "depressive disorder" and "smoking" and "oxidative stress". Furthermore, review articles were searched, and other publications cross-referenced for additional published articles.

In this review, articles were excluded if inflammatory or immune abnormalities were accompanied by physical illnesses including diabetes, coronary artery disease, Crohn's disease, rheumatoid arthritis, cancer, human immunodeficiency virus, and multiple sclerosis. These disorders are associated with an increased prevalence of major depressive disorder (MDD) (Jornton et al., 2007). Medical comorbidities may include the following: cardiovascular disease, chronic obstructive pulmonary disease, rheumatoid arthritis, systemic lupus erythematosus, inflammatory bowel disease, HIV infection, diabetes and metabolic syndrome, neurodegenerative and neuroinflammatory disorders, such as Alzheimer's, Huntington's and Parkinson's disorder, multiple sclerosis and stroke, conditions such as the postpartum period, hemodialysis, interferon-induced depression and psychological stressors. All of these conditions are known to involve peripheral inflammation and cell-mediated immune activation (Leonard and Maas, 2012). Inflammation in depressive disorders is closely linked with behavioral parameters such as exercise, sleep, alcohol abuse, and nicotine dependence, as well as with medical comorbidities including coronary artery disease, obesity and insulin resistance, osteoporosis, and pain (Goldstein et al., 2008).

Pro-inflammatory cytokines and acute phase proteins, which normally coordinate the local and systemic inflammatory response to microbial pathogens, also appear to act directly on the brain where they can cause behavioral symptoms, including sickness behavior (Danfoss et al., 2008; Leonard and Maas, 2012; Maas et al., 2012a,c).

The analysis also excluded depression in patients with hepatitis C receiving interferon alpha (IFN- $\alpha$ ) treatment because it is associated with depression in 30-50% of patients (Amin and De La Garza, 2008; Rabson et al., 2006). Articles focusing on patients with depression due to previous brain injury were also excluded. Prolonged microglial hyperactivity may lead to neuronal apoptosis and brain injury, which are commonly observed in neurodegenerative disorders such as Parkinson's disease, Alzheimer's disease and schizophrenia (Morji et al., 2008).

The exclusion criteria were based on the following Medical Subject Heading (MeSH) categories "not": (1) carried out in "animals"; (2) depression due to medical diseases ("Cardiovascular Disease",

1178

L. M. M. et al. / *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia* 27 (2014) 126-134

"Heart Failure", "Neoplasm", "Multiple Sclerosis", "Dementia", "Irritable Bowel Syndrome", "Acquired Immunodeficiency Syndrome", "Hepatitis", and "Herpes"); (3) depression due to drug treatments ("Interferon"); and (4) depression due to brain injury.

### 1. Shared oxidative stress pathways and inflammatory markers in both depressive disorder and nicotine dependence

The selected articles matched inclusion criteria regarding involvement of inflammatory biomarkers and oxidative stress in both depressive disorder and nicotine dependence. This review excluded medical comorbidities and medications that are associated with excess inflammation. The results are summarized in Table 1.

A small number of studies have examined shared inflammation and oxidative stress pathways in both depressive disorder and nicotine dependence. It is unclear if this association is causal or is due to confounding and bias or modulated by factors such as physical activity, weight, alcohol consumption and gender.

Elevated levels of circulating CRP have been found in depression and remained significant when controlling for sex, age, smoking status, physical activity, weight, as well as medication use and medical conditions influencing inflammation levels (Danner et al., 2003; Elvén et al., 2006; Ford and Erlinger, 2004; Linkömer et al., 2006).

Many studies have confirmed that elevated levels of CRP predict an increased risk of development of depression (Almeida et al., 2007; Hamer et al., 2006a,b; Pasco et al., 2010) and precede the cognitive symptoms of depression (Gimeno et al., 2006). Smoking cessation does not reduce CRP (Aithana et al., 2010). Increased levels of CRP and the presence of clinically significant depressive symptoms can additionally be influenced by the presence of other factors, most notably poor physical health (Almeida et al., 2007) or weight gain (Hamer et al., 2006b) among men (Danner et al., 2003; Elvén et al., 2006; Ford and Erlinger, 2004; Linkömer et al., 2006). However, the presence of high CRP has also been shown to be a risk marker for major depressive disorder in women (Pasco et al., 2010). In particular, female hormones may protect women: pre-menopausal women experience fewer and less severe adverse cardiovascular events when compared with men of similar age or with post-menopausal women (Vassalle et al., 2011).

Adults with depressive symptoms had higher rates of smoking, had greater sleep disturbance, and higher levels of interleukin 1 receptor antagonist (IL-1RA) and IL-6 compared with non-depressed individuals (Lehto et al., 2010a). The pronounced secretion of the anti-inflammatory marker IL-1RA was thought to reflect the presence of compensatory mechanisms during a depression-related inflammatory state (Lehto et al., 2010a).

Significantly elevated white blood cell counts were found among subjects with moderate and severe depression. Oxidative stress and a medical history of inflammatory diseases did not appear to mediate this association (Kobroly and van Wijngaarden, 2010). However, other studies failed to find either lower levels of Natural Killer (NK) activity or increased IL-6 in depressed smokers compared to depressed nonsmokers or in depressed patients with and without a history of alcohol abuse or dependence (Pike and Irwin, 2006).

An association was observed between the severity of current depressive symptoms and increased levels of the inflammatory markers IL-6 and C-reactive protein (CRP). Genetic modeling found a significant genetic correlation between IL-6 and depressive symptoms. There were no significant differences due to zygosity and current smoker status (Su et al., 2009).

The inflammatory response appears to be greater in those who suffered childhood abuse (Miller and Cole, 2012), suggesting a

cumulative effect of contributory risks on the immune system. This observation is compatible with the allostatic load model of illness (Kapczynski et al., 2008). Depression is part of a family of interrelated disorders in the affective disorders spectrum, including anxiety disorders and fibromyalgia, where alterations in mitochondria, inflammation and neurodegeneration are observed (Gardner and Bales, 2011).

Elevated levels of CRP, fibrinogen, and white blood cells are found in individuals who were both depressed and maltreated during the first decade of life (age 3-11 years). This association was not explained by correlated risk factors such as depression recurrence, low socioeconomic status in childhood or adulthood, poor health, or smoking. Depressed and maltreated individuals were more likely to smoke. In turn, smoking was associated with elevated mean levels of the inflammatory factors (Danson et al., 2008).

Adolescents with depressive or anxiety disorders have significantly higher levels of interleukin-2 (IL-2), interleukin 1 beta (IL-1 $\beta$ ) and interleukin-10 (IL-10) compared to adolescents without depressive disorders. However, higher levels of IL-6 and interferon-gamma (IFN- $\gamma$ ) were significantly related to more severe self-assessed symptoms of anxiety and depression after adjustment for use of tobacco (smell and smoking of cigarettes) or intake of tea, coffee, caffeinated soft drinks or beta stimulant asthma medication (Hesse-Biber et al., 2012). The depressed participants who smoked had higher depression scores and lower levels of MCP-1, MIP-1 $\beta$ , and IL-8 than healthy controls. Low chemokine levels may lead to increased neurotoxicity, neuronal loss, or both (Lehto et al., 2010b).

One study demonstrated increased levels of immunologic and oxidative stress markers among individuals with depressive symptoms who smoked. Levels of the oxidative stress marker  $\gamma$ -glutamyltransferase were positively correlated with the severity of depression, after adjustment for oxidative stress measures, sex (male or female), age, smoking status and physical activity (Kobroly and van Wijngaarden, 2010).

Serum levels of F(2 $\alpha$ )-isoprostanes [8-iso-PGF $_{2\alpha}$ ], a biomarker of oxidative damage to lipids, were elevated in a group of depressed individuals, and this finding may represent a common pathophysiological mechanism by which depressed individuals become more vulnerable to atherosclerosis and its clinical sequelae (Forlenza and Miller, 2006; Yager et al., 2010). Depressed patients were significantly less educated and significantly more likely to be regular daily smokers (Yager et al., 2010).

Depression has also been shown to predict subsequent inflammation, but not vice versa. Patients with more persistent depression had higher subsequent levels of inflammatory markers (CRP, IL-6, and fibrinogen), but this association was also explained by unhealthy behaviors such as smoking, inactivity and obesity (Schroeder, 2011). Although research suggests that depression increases the risk for inflammatory markers in non-smokers, the majority of the studies cited in this review have reported an interaction between both major depressive disorder and nicotine dependence, which are highly comorbid, and the influence of oxidative stress and inflammatory markers in both conditions.

### 4. Inflammation and the involvement of neurotransmitters in both depressive disorder and nicotine dependence

The current understanding of the pathogenesis of depressive disorder has expanded significantly from the historical focus on the role of a monoamine deficit (e.g., noradrenaline and/or serotonin) and how that may be causally involved in the symptoms of illness (Baldessarini, 1975). Drugs that increase the synaptic availability of monoamines (serotonin, norepinephrine and dopamine) have been used to treat depression for more than 50 years.

**Table 1**  
 Inflammatory markers and oxidative stress pathways in both depression, smoker and smoking.

Author/year	Markers/assays	Citation/page	Conclusions
(1) George et al. (2007)	IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, TNF $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-4, TNF $\alpha$ , CRP	Associations with MDD or anxiety disorders (2-73)	Adjustment for the use of tobacco
(2) Cohen et al. (2007)		Men and women (age 18-60 years) depressive symptoms (2-77) non-depressive symptoms (2-78)	Adjustment for the use of tobacco and BMI
(3) Kessler et al. (2007)	CRP, TNF, interleukin	Men and women (age 18-70 years) smoking cessation (2-71) depressive with smoking attempt (2-74)	Adjustment for the use of tobacco and BMI
(4) Kessler et al. (2007)	CRP	Women (age 20-64 years) depressive (2-71), non-depressive (2-67)	Adjustment for the use of tobacco, physical activity, and BMI
(5) Kessler et al. and Wittengreen (2010)	CRP, CCR $\alpha$ , interleukin, IL-6, TNF, and TNF-related counts, TNF counts	Men and women (age 20-64 years) non-depressive (2-71), severe depressive (2-67)	Adjustment for the use of tobacco, socioeconomic status and physical activity
(6) Vogel et al. (2007)	BMI, CRP (20)	Men and women (age 1-68 years) depressive (2-77) non-depressive (2-72)	Adjustment for the use of tobacco, age, gender, years of education, physical activity, and BMI
(7) Linn et al. (2008)	IL-6, IL-1 $\alpha$ , IL-1RA	Men and women (age 1-60 years) nicotine dependent symptoms (2-64) non-depressive (2-72)	Adjustment for the use of tobacco, physical activity, and BMI
(8) Linn et al. (2008)	MIP-1, MIP-1 $\beta$ , IL-8	Men and women (age 20-64 years) MDD (2-67), non-depressive (2-64)	Adjustment for age, gender, BMI, smoking, and alcohol consumption
(9) Cohen et al. (2008)	CRP, interleukin	Men and women (age 18-60 years), 2 years of smoking depressive at baseline and pretreated 1-60 years (age 18-60 years) post and current depressive symptoms	Adjustment for BMI, smoking, alcohol, physical activity
(10) Cohen et al. (2008)	IL-6, CRP	Men and women (age 18-60 years) non-depressive, and untreated (2-67) depressive and non-depressive	Adjustment for tobacco (years-years), marital status, and education
(11) Cohen et al. (2008)	CRP	Men and women (age 18-60 years) non-depressive, and untreated (2-67) depressive only (2-68) untreated only (2-69) depressive and untreated (2-72)	Adjustment for education, BMI, physical activity, alcohol consumption, smoking status, and BMI
(12) Cohen et al. (2008)	CRP, interleukin, TNF	Men and women (age 18-60 years) non-depressive, and untreated (2-67) depressive only (2-68) untreated only (2-69) depressive and untreated (2-72)	Adjustment for the use of tobacco, socioeconomic status, gender, education
(13) Ahrens et al. (2007)	CRP	CRP mean non-depressive (2-100), depressive (2-100), 2007 men (age non-depressive <65, depressive >65 years) depressive (2-10)	Adjustment for the use of tobacco and BMI
(14) Lee and Chen (2008)	IL-6, IL-8, IL-10	Men (age non-depressive <65, depressive >65 years) depressive (2-10), non-depressive (2-10)	Adjustment for the use of tobacco and BMI
(15) Kawachi et al. (2008)	CRP	Men and women (age non-smoker and current smoker) in 1996 men (2-100), women (2-100)	Adjustment for the use of tobacco, physical exercise, and BMI
(16) Kessler and Mroczek (2008)	BMI, CRP	Men and women (age 1-68 years) depressive (2-64) non-depressive (2-60)	Adjustment for the use of tobacco, BMI, age, gender, ethnicity, years of education, alcohol consumption and physical activity
(17) Kessler and Mroczek (2004)	CRP	Men and women (age 18-60 years) men (2-71), women (2-76)	Adjustment for the use of tobacco and BMI
(18) Kessler et al. (2004)	CRP	Men and non-depressive (2-68) and depressive (2-68) men (2-68), non-smoking men (2-68)	Adjustment for the use of tobacco and BMI
(19) Cohen et al. (2005)	CRP	Men and women (age 17-60 years) men (2-70), women (2-71)	Adjustment for the use of tobacco and BMI
(20) Cohen et al. (2005)	CRP	Men and women (age 17-60 years) men (2-70), women (2-71)	Adjustment for the use of tobacco and BMI

The macrophage hypothesis suggests that depressive disorder is associated with innate immune system activation due to abnormal secretion of cytokines, such as IL-1 and interferon-alpha (IFN- $\alpha$ ) (Smith, 1997). This notion has expanded to include the interrelationship between inflammation and oxidative stress and has been termed the inflammatory and oxidative and nitrosative stress (OANDS) theory of depression.

Inflammation might regulate brain functions, including neurotransmitter systems, neuroendocrine functions, synaptic plasticity, and the neural circuitry of mood (Salim et al., 2012).

The alterations of neurotransmitters by inflammation and oxidative stress suggest that antidepressant treatments may have an anti-inflammatory and antioxidant effect. Previous studies have reported that antioxidant activity normalizes during sub-chronic treatment with antidepressants and anti-inflammatory

compounds. Furthermore, natural anti-oxidative stress substances may augment the efficacy of antidepressants or may have antidepressant efficacy (Maes et al., 2006, 2011, 2012b). Diverse treatments for mood disorders reduce oxidative stress and inflammation (Berk et al., 2011a). Antidepressants and lithium enhance ATPase activity, improving mitochondrial dysfunction and inflammation (Gardner and Bollet, 2011).

The mechanisms underlying the association between nicotine dependence and MDD appear to involve neurotransmitter pathways that are linked to both conditions. Monoamine oxidases catalyze the metabolism of dopamine, norepinephrine, and serotonin. Cigarette smoke inhibits the activity of monoamine oxidase type A (MAO A) and B (MAO B) (Benowitz, 2010).

Smoking also appears to be associated with dysfunction of the serotonergic system. Depletion of serotonin and lowered brain

serotonin is associated with a higher risk for suicide and attempted suicide in smokers with depression. Acute administration of nicotine may result in the release of serotonin as well as dopamine, and chronic nicotine administration has been shown to decrease the concentrations and biosynthesis of serotonin. Impaired serotonergic function was found in smokers after bupropion challenge (Malone et al., 2003). The lowered MAO activity observed in the brain of smokers may contribute to addiction in that disorder (Tahouat et al., 2007). Lowered MAO activity, which may play a role in central nervous system (CNS) serotonin metabolism, could modulate, in part, the link between cigarette smoking and suicidal behavior (Isvoranu et al., 2005).

Dopamine is a shared and robust biomarker for depressive disorder as well as smoking. Individuals with depressive disorder have a decreased turnover of homovanillic acid, the primary metabolite of dopamine (Berger et al., 1983; Lambert et al., 2000). Bupropion is an atypical antidepressant that helps to normalize noradrenaline and dopamine and is effective in smoking cessation and depressive disorder (Cox et al., 2012).

Nicotine has diverse effects throughout the CNS, acting on multiple forms of nicotinic acetylcholine receptors. Nicotine can hijack synaptic plasticity mechanisms in key brain circuits, most importantly in the mesolimbic dopamine system, which is central to reward processing in the brain (Dani and Bertrand, 2007).

Neuroadaptation and tolerance involve changes in nicotinic receptors and neural plasticity, which could cause nicotine dependence (Benowitz, 2010). Addictive drugs elicit or modify synaptic plasticity in many of the key brain regions involved in addiction, and these synaptic modifications have important consequences (Dani and Bertrand, 2007). Self-reported measures of tolerance, loss of control, and other behaviors such as relapse during a quit attempt and withdrawal symptoms must be present for an individual to receive a diagnosis of tobacco/nicotine dependence (Fagerlin and Eisenberg, 2012).

$\alpha 4\beta 2$  receptors appear to be crucial to the effects of nicotine on mood and the development of dependency. Nicotine activates  $\alpha 4\beta 2$  receptors in the ventral tegmental area, resulting in dopamine release in the shell of the nucleus accumbens (Benowitz, 2010). Dopamine D2 and D3 receptors in the striatum are down regulated by smoking. Activation of dopaminergic neurons in the ventral tegmental area is enhanced by excitatory glutamatergic projections and inhibited by  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA) projections that are also stimulated by nicotine (Benowitz, 2008). Thus, stimulation of nicotine cholinergic receptors releases dopamine, glutamate, and GABA, which affects the development of neuroadaptation and increases levels of corticotrophin-releasing factor (CRF). These alterations may play a key role in withdrawal. The negative effect that typifies the response to nicotine withdrawal most likely results in part from a cascade involving increased levels of CRF. The release of CRF in the central nucleus of the amygdala causes anxiety and stress (Benowitz, 2010).

There is growing evidence that the glutamatergic system plays an important role in the neurobiology and treatment of depressive disorders (Berik et al., 2011a,b). In nicotine dependence, the rewarding effect of nicotine can be attenuated by administering compounds that reduce glutamate transmission (D'Souza and Markou, 2011).

### 5. Stress in individuals with depressive disorders and nicotine dependence

Nicotine dependence and depressive disorders could be linked by the role of stress in the activation of the HPA axis. Psychological stress can activate the HPA axis, inducing secretion of corticotrophin-releasing factor (CRF) and subsequent increases in

adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisol (Rubman et al., 1989).

Stressful life events (personal loss, infection, trauma, childhood maltreatment) and genetic vulnerability to stress may alter the HPA axis, which can activate the release of pro-inflammatory cytokines. The increased secretion of CRF, a key factor involved in the stress response, has been implicated in the pathophysiology of both nicotine dependence and depressive disorder. Patients with depressive disorders exhibit higher rates of CRF neuronal activation and increased levels of cortisol compared to age-matched controls (Nemeroff and Vale, 2005). In addition, many depressive symptoms can be induced by intracerebroventricular injections of CRF (Holbooser et al., 1997). Stressors facilitate the initiation of smoking, decrease the motivation to quit, and increase the risk of relapse. The role of brain stress systems in nicotine addiction indicates that CRF plays a pivotal role in nicotine addiction (Srinivasan, 2012).

Dysfunction of the HPA axis, with amygdala hyperfunction and decreased activity of the hippocampus (defective glucocorticoid-negative feedback), has been reliably observed in patients with depressive disorder (Falarde and Miller, 2001), as well as patients who suffered childhood sexual abuse (Heim et al., 2000; Nemeroff et al., 2003). Similar findings are observed in nicotine dependence (Robles and Kirchbaum, 2006).

A central tenet of the glucocorticoid cascade hypothesis is that excess glucocorticoid results in damage to key brain structures involved in HPA axis restraint, including, most notably, the hippocampus (Raison and Miller, 2003).

The pathways by which inflammatory cytokines produce depressive disorder include activation of the HPA axis, which causes microglial activation. This pathway is reactive to stressful life events, infection, trauma, toxins and immunogenetics. This activation releases pro-inflammatory cytokines and free radicals. These mediators are known to cause neuronal degeneration and decreased neurogenesis, which may be an important factor in the pathophysiology of depressive disorder (Moylan et al., 2012).

### 6. Epigenetic effects in both depressive disorder and nicotine dependence

Epigenetic modification of gene function may be related to depressive disorder and nicotine dependence. Chronic exposure to nicotine results in changes in gene expression and protein synthesis, including the generation of new synaptic connections, analogous to other forms of learning (Kauer and Malenka, 2007). The identification of single candidate genes associated with MDD and nicotine dependence has been difficult because of the likelihood that complex psychiatric illnesses are under polygenic influence and are associated with interactions between genetic variants and environmental exposures (Uher, 2008).

The importance of serotonin in the depression-nicotine dependence nexus indicates that pro-inflammatory cytokines may also affect serotonin neurotransmission. Altered levels of cytokines are known to stimulate production of kynurenine (KYN) from its precursor, tryptophan (TRP), and may thus potentially deplete TRP, leading to reduced levels of the TRP metabolite serotonin (Sublette et al., 2011).

The short ( $5^*$ ) allele in the promoter region of the serotonin transporter gene (5-HTTLPR) is associated with lower transcriptional efficiency of the promoter compared with the long ( $7^*$ ) allele. The hypothesis of a gene-by-environment interaction showed that childhood maltreatment predicted adult depression only among individuals carrying an  $5^*$  allele but not among  $7/7$  homozygotes (Caspi et al., 2003). This original observation has been replicated by many subsequent studies. Individuals with the  $5^*$  allele in the promoter region of the serotonin transporter gene (SLC6A4) are

### Oxidative and Nitrosative Stress Damage

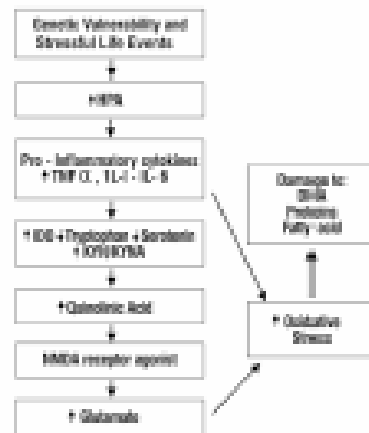


Fig. 1. Oxidative and nitrosative stress damage.

unusually vulnerable to the depressogenic effects of early life stress such as child abuse or neglect. Early life trauma and depression lead to chronic activation of the immune system and prolonged production of pro-inflammatory cytokines, as well as CRP (Sawama and Nemeroff, 2012).

The serotonin pathway has been associated with smoking behavior, as well as several behavioral traits, such as neuroticism, novelty seeking and anxiety-related personality traits (Quaik et al., 2006). Genes involved in the serotonin pathway include insertion/deletion polymorphisms in the promoter region of the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), which has been linked to vulnerability to smoking and the ability to quit (Serranika et al., 2008).

Genetic polymorphisms and the 5-HTTLPR variant are associated with smoking-related phenotypes and diminished serotonin neurotransmission. A polymorphism in the promoter region of the 5-HTTLPR gene modulates the mRNA and protein levels, such that allelic variants may influence nicotine dependence. The presence of the short or long alleles appears to influence transcription regulation (Watarabe et al., 2011). Smoking is associated with epigenetic alteration of MAO-B by reducing methylation of its gene promoter. This alteration leads to increased production of MAO-B that persists long after smoking cessation (Lauray et al., 2006).

## 7. Inflammation and oxidative stress are linked to central nervous system (CNS) dysfunction in both depressive disorder and nicotine dependence

### 7.1. Neurodegeneration pathways in depression

Oxidative and nitrosative stress and inflammation are linked to neuronal cell injury or death, which contribute to the neurodegeneration of depressive disorders, mediating changes in conjunction with genetic vulnerability and environmental factors (Fig. 1). In neurons, N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor (NMDAR) activation and subsequent  $\text{Ca}^{2+}$  influx can induce the generation of nitric oxide (NO) via neuronal NO synthase, which leads to nitrosative stress, synaptic damage, and neuronal loss (Nakamura and Lipton, 2011). The excessive accumulation of these free radicals causes damage and can lead to alterations in the structure and function of membrane fatty acids and proteins. Furthermore, free radicals

can alter the activity of proteins residing in the cell membrane and can alter or damage DNA and mitochondrial function, leading to cell death via necrosis or apoptosis (Mann et al., 2011).

An increase in inflammation-induced apoptosis, together with a reduction in the synthesis of neurotrophic factors caused by a rise in brain glucocorticoids and a reduction in the neuroprotective components of the kynurenine pathway, contributes to the pathological changes that are postulated to cause neuronal damage. This effect may predispose chronically depressed patients to neurodegenerative processes including dementia (Leonard and Myint, 2006).

The neurodegeneration hypothesis proposed that depressive disorder is a consequence of an imbalance between neuroprotective and neurodegenerative metabolites in the kynurenine pathway (Myint et al., 2007). Kynurenic acid (KYNA) is regulated by IDO (indoleamine 2,3-dioxygenase), which catalyzes the first step in the pathway, specifically the degradation from tryptophan to kynurenine (KYN). KYNA acts as a blocker of the glycine co-agonistic site of the NMDA receptor and as a noncompetitive inhibitor of the  $\alpha 7$  nicotinic acetylcholine receptor, which has a role in cognitive disturbances. Depressive symptoms have been shown to be related to an increased ratio of KYN/KYNA (Miller and Schwarz, 2008).

Through stimulation of multiple inflammatory signaling pathways, including activation of nuclear factor kappa B (NF- $\kappa$ B) and p38 mitogen activated protein kinases (MAPKs), cytokines can activate IDO, which breaks down tryptophan (TRP), the primary precursor of serotonin, into quinolinic acid (QUIN), a potent NMDA agonist and stimulator of glutamate release (Miller et al., 2008).

Activation of NF- $\kappa$ B leads to an inflammatory response including the release of the pro-inflammatory cytokines. Once in the brain, cytokine signals participate in pathways known to be involved in the development of depression, including altered neurotransmitters such as serotonin and dopamine, activation of the HPA axis, and disruption of synaptic plasticity through alterations in relevant growth factors. NF- $\kappa$ B induction in the brain might contribute to alterations in neuronal growth and survival, especially through the induction of nitric oxide and, ultimately, oxidative stress, which has been shown to alter promoter function for several genes central to synaptic plasticity (Kolson et al., 2006).

Microglia activated by excess inflammation, astroglial loss, and inappropriate glutamate receptor activation ultimately disrupt the delicate balance of neuroprotective versus neurotoxic effects in the brain, potentially leading to increased neurodegeneration and decreased neurogenesis (McNally et al., 2008). Biochemical factors including inflammatory, oxidative and nitrosative stress, mitochondrial dysfunction, epigenetic alterations, HPA axis dysregulation and disturbed neurotrophic function interact to cause cellular damage, stimulate apoptosis and decrease neuronal growth and survival (McEwen et al., 2012).

Mechanisms that may contribute to brain damage by oxidative and nitrosative stress are summarized in Fig. 1. Genetic vulnerability and stressful life events activate CNS circuitry, including the HPA axis and pro-inflammatory cytokines (TNF $\alpha$ , IL-1, IL-6), which in turn lead to the release of IDO, which breaks down (TRP), the primary precursor of serotonin. Tryptophan-kynurenine metabolism influences the ratio of KYN/KYNA (Miller and Schwarz, 2008) and this dysregulation of QUIN, a potent NMDA agonist, stimulates glutamate release. Glutamate release is associated with inhibition of BDNF, a decline in neuroprotective factors and increased oxidative stress (Miller et al., 2008).

### 7.2. Neurodegeneration pathways in nicotine dependence

It is thought that smoking can predispose our brain to dementia or cognitive impairment by inflammatory, oxidative and nitrosative

#### 7.4. Autoimmune disorders may contribute to neuroprogression

It has been postulated that autoimmune dysfunction may be part of the cognitive impairment in MDD. It is noteworthy that humoral immunity dysfunction is frequently described in patients with depressive disorder, as indicated by increased autoantibody levels. MDD could be another autoimmune disease from the view of autoantibodies (Chen et al., 2009). High levels of autoantibodies were detected in serum of depressed patients (Larkin et al., 2008; Maes et al., 1993, 2011, 2012a; Nemeroff et al., 1985).

#### 7.5. Neuroimaging studies have demonstrated brain abnormalities

Nicotine-dependent depressive disorder could be conceptualized as a neurodegenerative disease because it is associated with impairment of synaptic plasticity, neuron loss and reduced neurogenesis (Manji et al., 2002).

Neuroimaging studies have demonstrated brain abnormalities that link nicotine dependence and depressive disorders, particularly involving portions of the prefrontal cortex. Magnetic resonance imaging has shown volume loss in regions of the orbitofrontal cortex and the medial prefrontal cortex in MDD, consistent with post-mortem-derived evidence of tissue loss. MDD patients with a family history of affective illness showed left hemisphere gray matter loss in a region immediately ventral to the genu of the corpus callosum – the subgenual anterior cingulate cortex (Kovalev and Drevets, 2006).

Neuroimaging studies have also shown cigarette smoking to be associated with numerous structural brain changes, including a reduction in the integrity of the cerebral white matter microstructure (Goss et al., 2011) and reduced gray matter volumes in the prefrontal cortex (Brody et al., 2004; Zhang et al., 2011). Other brain abnormalities in cigarette smokers include ventricular enlargement and atrophy (Brody et al., 2004), as well as volumetric changes and atrophy (Brody et al., 2004; Goss et al., 2011; Zhang et al., 2011). One possible explanation may be the stimulating effect of nicotine on nicotinic receptors expressed in oligodendrocyte precursor cells, which could result in microstructural alterations of white matter integrity in cigarette smokers, leading to cognitive decline (Goss et al., 2011).

#### 8. Conclusions and implications for clinical practice

The depression-nicotine dependence nexus may increase the levels of inflammatory markers and oxidative and nitrosative stress. The exact pathways that underpin the common pathophysiology of both diseases are still not well defined. Some hypotheses have been postulated for common pathways for nicotine dependence and depressive disorders that have implications for neuroprogression. These pathways include alterations of neurotransmitters, HPA axis dysregulation, increased pro-inflammatory cytokines and levels of acute phase proteins, increased oxidative and nitrosative stress, decreased levels of antioxidants leading to damage to lipids, proteins, and DNA, microglia activation, mitochondrial dysfunction, and modification of gene function.

Smokers with serious mental disorders are at risk of dying prematurely, on average, 25 years earlier than the general population. Clinicians need to intervene to encourage their patients to cease smoking (Schroeder, 2011). Smoking is a risk factor in psychiatric disorders, in addition to causing a legion of other documented health problems. Aggressive targeting of smoking cessation must be a part of routine care (Berk, 2007b).

Patients with co-occurring depressive disorders and nicotine dependence in clinical practice are common; therefore, clinicians

may have to treat these patients as having co-occurring disorders. This observation has clinical relevance because both disorders worsen the prognosis and could be regarded as neurodegenerative disorders.

In the future, anti-inflammatory treatments that promote neurogenesis and neuronal survival could be used by people with co-occurring disorders. Treatments with anti-inflammatory and antioxidant-target therapies, including diets, vitamins, omega-3 fatty acids, acetylsalicylic acid, cyclo-oxygenase, inhibiting inflammatory cytokines, minocycline and N-acetyl cysteine, may augment the clinical efficacy of established agents and serve as novel treatments in depressive disorder and nicotine dependence.

#### Acknowledgments

The authors would like to gratefully acknowledge the Health Sciences Postgraduate Program at the State University of Londrina, Brazil, the Ministry for Science and Technology of Brazil (CNPq), the Brazilian Federal Agency for Support and Evaluation of Graduate Education (CAPES) and the Barrow Psychiatric Research Unit, Deakin University, Geelong, Australia.

#### References

- ADLER, C.F., NORMAN, A., HANLEY, C.J., JARROLD, R., FURBER, L., 2007. The association between C-reactive protein concentrations and depression in later life in the 5000 people study: results from the results in life study (REAL). *Psychol. Med.*, 37, 1773-1780.
- ALLEN, G.M., DE LA GARZA, R., 2006. Nicotine-induced neuroprotection in chronic hepatitis C: a review of its prevalence, risk factors, biology, and treatment applications. *J. Clin. Gastroenterol.*, 40, 122-133.
- ALLEN, A., JOHNSON, H.M., PUGH, M.J., SMYTH, M.T., SMYTH, T.A., SMYTH, J.T., 2003. Effects of smoking intensity and cessation on inflammatory markers in a large cohort of adult smokers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 168, 488-493.
- AMERSON, R.J., 1993. The need for acute regulation in synaptic function. *Acta Neurol. Scand.*, 88, 107-112.
- ANDREWS, M.L., 2006. Chronic pathophysiology of nicotine: implications for understanding generating and treating tobacco addiction. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 80, 571-582.
- ANDREWS, M.L., 2010. Nicotine addiction. *N. Engl. J. Med.*, 363, 2005-2016.
- ANDREWS, T., SMITH, J., DODD, G.L., 2003. Nicotine co-morbidity in depressive disorders. *Am. J. Psychiatry*, 160, 289-292.
- BEYER, P.A., CHAN, K.C., SHARPELA, J., ANDREWS, P.J., KRAMER, H., DAVIS, G.L., BARTON, J.L., 1998. CYP2D6 genotype polymorphisms in depression and acute dystonia. *Am. J. Psychiatry*, 155, 119-120.
- BIVIA, M., PAVIA, R., BERTOLDI, D., 2002. Patient glutamate receptor hypersensitivity in sleep apnoea. *Neurosci. Lett.*, 324, 126-127.
- BIVIA, M., COCCI, S., KAMBI, S., GAMBINO, M., MARI, C.A., MARI, M., SCOPINELLO, F., MARI, T., 2003. A dopamine organization hypothesis: implications for a dopamine dysfunction in bipolar disorder. *Acta Psychol.*, 108, 49-60.
- BIVIA, M., 2007a. Nicotine use in lighting smoking as a model intervention. *Acta Neuropsychiatr.*, 18 (2), 171-172.
- BIVIA, M., SCOPINELLO, F., ANDREWS, P.J., 2004. G.M., GAMBINO, F., MARI, M., TOSCHI, M., GAMBINO, C., 2005. G., SMITH, G., MARIANO, P.V.S., ANDREWS, P., ANDREWS, P., SMITH, G., 2011. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: from the mitochondrial, oxidative stress and neuroinflammatory actions. *Neurosci. Biomed. Res.*, 10, 824-832.
- BIVIA, M., GAMBINO, F., WELZ, N.S., WERNER, T., COCCI, S., MARI, M., SCOPINELLO, F., 2011a. Cytosolic guanine nucleotide (cGMP) and nitric oxide synthase: an association study from the heart. *J. Amer. Coll. Cardiol.*, 57, 207-213.
- BIVIA, M., MARI, M., ANDREWS, P.J., 2004. Psychiatric disorders and stages of smoking. *Acta Psychol.*, 110, 69-76.
- BIVIA, M., SCHMIDT, L., JOHNSON, R., ANDREWS, P., SMYTH, T., 2005. Smoking and the risk of bipolar disorder: a prospective study of a community sample. *Acta Neuropsychiatr.*, 15 (2), 128-134.
- BRODY, A.L., MANDREKAR, M.A., JUVIN, M.L., DE LUCA, SMITH, G.C., HANG, J.C., SMITH, G.C., MANDREKAR, C., JOHNSON, G.L., 2004. Correlations between microstructural abnormalities in regional gray matter volumes and cognition. *Acta Psychol.*, 110, 77-84.
- BRUGHERA, A.M., 2011. Tobacco addiction and the dysregulation of cellular stress systems. *Neurosci. Biomed. Res.*, 10, 1418-1441.
- CHEN, A., HIGUCHI, S., MORI, T., TATE, A., CHANG, L.W., HARRINGTON, H., MCELROY, J., MUI, J., SMITH, J., ANDREWS, A., PAVIA, R., 2005. Correlation of serum levels of depression: identification of a polymorphism of the 5-HTT gene. *Science*, 307, 100-103.





## TRABALHO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

### **ENSAIO CLÍNICO PARA AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA DA N-CETILCISTEÍNA COMO TRATAMENTO PARA O TRANSTORNO POR USO DE TABACO**

Aluno : Rodrigo Delfino

Colaborador : Mestrando Eduardo Salviano Teixeira do Prado

Orientador: Sandra Odebrecht Vargas Nunes

#### **RESUMO**

**Introdução:** N-acetilcisteína (NAC) é um suplemento nutracêutico amplamente disponível, tolerável e acessível, que aumenta os níveis intracelulares de glutatona, um importante antioxidante, e que modula o glutamato através do sistema de troca cistina-glutamato, onde demonstrou mediar o consumo de drogas. Elapode ter eficácia no tratamento de transtornospor uso de tabaco por reduzir a fissura e os comportamentos de recompensa.

**Objetivos:** Este estudo tem o objetivo avaliar se o tratamento com NAC tem eficácia clínica no tratamento do transtorno de uso de tabaco resistente à terapêutica de primeira linha.

**Método:** O estudo foi um ensaio clínico controlado por placebo, durante um período de 12 semanas, de forma duplo-cega, randomizada . O estudo foi realizado para comparar a eficácia da NAC (3g/dia) versus placebo, em 34 indivíduos com transtorno por uso do tabaco refratários, que frequentavam o ambulatório do Centro de Referência de Abordagem e Tratamento do Tabagismo (CRATT), da Universidade Estadual de Londrina (UEL). Mensalmente, todos os participantes recebiam terapia comportamental de grupo e avaliação médica psiquiátrica. Os participantes forneciam avaliações mensais de uso diário de cigarros (o desfecho primário), de monóxido de carbono exalado (CO<sub>EX</sub>) (o desfecho secundário), sende as taxas de cessação, conforme definido pela CO<sub>EX</sub><6 ppm. Os sintomas de depressão associados foram medidos com a Escala de Depressão Hamilton (*Hamilton Depression Rating Scale- HDRS*). Realizou-se medidas antropométricas, testes laboratoriais de função hepática e renal e medidas depressão arterial .Os dados foram analisados com a utilização de análise intenção de tratar (ITT) convencional e modificada. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina

**Resultados:** No início do estudo, não haviam diferenças significativas entre os pacientes do grupo com NAC ou placebo, tanto em medidas de desfechos primário e secundário, qualquer dos dados sócio-demográficos ou clínicos. O Tratamento com NAC reduziu de forma significativa o número de cigarros usados por dia ( $\bar{x}$  média  $\pm$  DP = -10,9  $\pm$  7,9 no NAC tratado,

contra  $-3,2 \pm 6,1$  no grupo placebo) e  $CO_{EX}$  ( $\bar{x}$  média  $\pm$  DP =  $-10,4 \pm 8,6$  ppm no NAC tratado, contra  $-1,5 \pm 4,5$  ppm no grupo placebo). Ademais, 47,1% daqueles tratados com NAC e 21,4% dos pacientes tratados com placebo foram capazes de parar de fumar. O tratamento com NAC reduziu significativamente a pontuação HDRS em pacientes com transtorno por uso do tabaco. Não houve diferenças significativas dos efeitos adversos entre os grupos.

**Conclusão:** Estes dados mostram que o tratamento com a NAC pode ter uma eficácia clínica em transtorno do uso do tabaco, e nos sintomas depressivos associados. A NAC parece ser um tratamento seguro em transtorno por uso do tabaco. O uso da NAC combinado com a psicoterapia comportamental focada em dependência parece ser uma opção de tratamento eficaz para o transtorno do uso do tabaco.

**Palavras-chave:** N-acetilcisteína; cessação do tabagismo; transtorno por uso de tabaco; depressão; glutamato; glutathione

#### Abstract

**Clinical trial to evaluate the efficacy of N-acetylcysteine as treatment for tobacco use disorder.**

**Introduction:** N-acetylcysteine (NAC) is a widely available, tolerable and affordable nutraceutical supplement, which increases the intracellular levels of glutathione, a major antioxidant, and modulates glutamate through cystine-glutamate exchange system, where it has shown to modulate drug use. It may have efficacy in treating tobacco use disorder by reducing craving and reward behaviors.

**Aim:** This study aims to evaluate whether treatment with NAC may have a clinical efficacy in the treatment of tobacco use disorder.

**Method:** This clinical trial is a placebo controlled, randomized, pilot study, and conducted in a double-blind manner over a 12-week period. It was designed to compare the efficacy of NAC (3g/day) versus placebo as treatment for 34 individuals with tobacco use disorder outpatients at the Centre of Treatment for Smoking Cessation, at Londrina State University, all resistant to 1<sup>st</sup> line therapy. Monthly, all participants were submitted to behavioral group therapy and medical-psychiatric consultation. Participants provided monthly assessments of daily cigarette use (the primary outcome measure), exhaled carbon monoxide ( $CO_{EX}$ ) (the secondary outcome measure), and quit rates as defined by  $CO_{EX} < 6$  ppm. Depression was measured with the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). We conducted anthropometric measurements, laboratory tests of liver and kidney function and dysfunction through measures Sheehan Scale. Data were analyzed using conventional and modified intention-to-treat.

**Results:** At baseline, there were no significant differences between patients of NAC group or placebo in primary and secondary outcome measurements or in any socio-demographic or clinical data. NAC treatment significantly reduced the daily number of cigarettes used ( $\bar{x}$  mean  $\pm$ SD =  $-10.9 \pm 7.9$  in the NAC-treated versus  $-3.2 \pm 6.1$  in the placebo group) and  $CO_{EX}$  ( $\bar{x}$  mean

$\pm$ SD = -10.4  $\pm$ 8.6 ppm in the NAC-treated versus -1.5  $\pm$ 4.5 ppm in the placebo group). Moreover, 47.1% of those treated with NAC versus 21.4% of placebo-treated patients were able to quit smoking. NAC treatment significantly reduced the HDRS score in patients with tobacco use disorder. There were no significant differences in treatment emerging adverse effects between both groups.

**Conclusion:** These data show that treatment with NAC may have a clinical efficacy in tobacco use disorder, and in depressive symptoms associated. NAC treatment appears to be a safe treatment in tobacco use disorder. NAC combined with appropriate addiction-focused behavioural psychotherapy appears to be an efficient treatment option for tobacco use disorder.

**Keywords:** N-acetylcysteine; smoking cessation; tobacco use disorder; depression; glutamate; glutathione.

### Introdução

O transtorno por uso de tabaco é a maior causa de morte prevenível em todo mundo e a cessação do tabagismo reduz morbidade e mortalidade (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003,2013; EZZATI &LOPEZ 2003). A nicotina age diretamente nos receptores colinérgicos nos circuitos de recompensa do cérebro, e é a substância psicoativa que mais leva à dependência. Estima-se que, cerca de 20% da população geral fuma, sendo que 40 a 50% dos pacientes em uso de psicofármacos fumam, incluindo cerca de 60 a 85% dos pacientes com transtornos mentais (STHAL,2013). Cerca de 80% dos indivíduos dependentes de nicotina tentam parar em algum momento de sua vida, mas somente 5% permanecem em abstinência por toda vida (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2013).

Os medicamentos considerados como primeira linha para a cessação do tabagismo são: terapias de reposição de nicotina (TRN) (adesivo e goma), bupropiona (antidepressivo atípico inibidor da recaptção de noradrenalina e dopamina) e a vareniclina (agonista parcial do receptor nicotínico  $\alpha_4\beta_2$  de acetilcolina) (DANOVITCH, 2011).

A comorbidade entre o transtorno por uso de tabaco e o transtorno depressivo ocorre entre 40% a 60% (ANTONELLI,2014). Da mesma forma, enquanto depressão e o transtorno por uso do tabaco estão correlacionados e compartilham vias potencialmente comuns, a associação do transtorno por uso de tabaco e do transtorno depressivo pode gerar alterações de circuitos neurais que levam a alterações inflamatórias, aumento do estresse oxidativo e redução dos antioxidantes. Na abstinência do transtorno por uso do tabaco de tabaco, ocorre a presença de sintomas depressivos e ansiosos (NUNES , et al.2012,, 2013,2014).

Considerando que os tratamentos disponíveis oferecem eficácia e acessibilidade

limitadas, há uma clara necessidade de se encontrar urgentemente novas alternativas de tratamentos e tentar amenizar, nas próximas décadas, as incalculáveis perdas humanas atribuíveis ao tabaco.

A N-acetilcisteína (NAC) é um suplemento nutracêutico amplamente disponível acessível, precursor acetilado da cisteína, que é um aminoácido natural (KELLY, 1998; MILLEA, 2009). Possui dois mecanismos principais que lhe conferem valor potencial no tratamento do transtorno por uso de tabaco. Primeiramente, por ação no glutamato através do sistema de troca cistina-glutamato, onde demonstrou mediar tanto o consumo de drogas, quanto *craving* (desejo, “fissura”) (KALIVAS & VOLKOW, 2011).

Foram encontrados poucos estudos que avaliaram o uso da NAC no Transtorno por Uso do Tabaco (VAN SCHOOTEN et al., 2002; KNACKSTEDT et al., 2009; SCHMAAL et al., 2011). Mas apenas dois estudos que examinaram o tratamento com NAC para a cessação do tabagismo.

Um primeiro estudo, com grupo placebo controle, que contou com a colaboração de 29 pacientes, dependentes de nicotina que usaram 2,4 g / dia de NAC como tratamento para a cessação do tabaco. Não foram encontradas diferenças significativas nos níveis de monóxido de carbono exalado entre os pacientes tratados com NAC e placebo e não existiu diferença significativa entre NAC e tratamento placebo no número de consumo diário de cigarros (KNACKSTEDT et al., 2009).

Um segundo estudo piloto, duplo-cego e controlado, examinou os efeitos da NAC 3,6 g / dia (n = 10) versus placebo (n = 12) sobre os comportamentos de recompensa do uso de cigarro (SCHMAAL et al., 2011). Esses autores encontraram que, os fumantes tratados com NAC informaram que o primeiro cigarro após um período de abstinência de 3,5 dias foi significativamente menos gratificante do que relatado por indivíduos que foram tratados com placebo. Os autores também relataram uma tendência não significativa em direção a menores níveis de abstinência nos pacientes tratados com NAC (SCHMAAL et al., 2011). Apesar dos resultados, os dois estudos não puderam contribuir com consistentes evidências de que a NAC pode ter de fato alguma eficácia no tratamento de transtorno por uso do tabaco.

O presente ensaio clínico tem o intuito de estudar a ação da NAC no tratamento do transtorno por uso do tabaco, por meio de um ensaio clínico duplo-cego, placebo controlado, com duração de 12 semanas. Foi realizado no Centro de Referência de Abordagem e Tratamento do Tabagismo (CRATT), da Universidade Estadual de Londrina (UEL) e incluiu 34 pacientes transtorno por uso de tabaco que haviam apresentado resistentes aos tratamentos oferecidos como padrão, com base nos protocolos do Ministério da Saúde do Brasil

(ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA, 2011).

**Método:**

O estudo foi um ensaio clínico controlado por placebo, durante um período de 12 semanas, de forma duplo-cego, randomizado. O estudo foi realizado para comparar a eficácia da NAC (3g/dia) versus placebo, em 34 indivíduos com transtorno por uso do tabaco refratários, que frequentavam o ambulatório do Centro de Referência de Abordagem e Tratamento do Tabagismo (CRATT), da Universidade Estadual de Londrina (UEL). Na intervenção farmacológica com NAC e placebo eram fornecidos em cápsulas de idêntica aparência. A dose de NAC (3g/dia) foi baseada em estudos anteriores, nos quais dosagens semelhantes tinham mostrado ser eficazes e bem toleradas (KNACKSTEDT et al., 2009; SCHMAAL et al., 2011). A NAC é bem tolerada, com um perfil de efeitos colaterais que não difere de forma significativa em relação ao placebo em doses de até 3g/dia, quando administrada por via oral (DODD et al., 2008). Mensalmente, todos os participantes recebiam terapia comportamental de grupo e avaliação médica psiquiátrica.

Os participantes responderam a um questionário estruturado constando os seguintes dados: sócio-demográficos, clínicos, hábito tabagístico e doenças relacionadas ao tabaco.

O teste de Fagerström para Dependência da Nicotina foi utilizado para avaliar a gravidade da dependência de tabaco (FAGERSTRÖM; SCHNEIDER, 1989). O teste foi traduzido e adaptado para a língua portuguesa por Carmo e Pueyo (2002). O FTND possui uma escala de seis itens e a pontuação de 0 a 10. O ponto de corte de FTND para a dependência de nicotina foi  $\geq 5$  (REICHERT et al. 2008; STORR et al., 2005)

O número de maços/ano foi calculado de acordo com a definição: o número de cigarros fumados por dia multiplicado pelo número de anos fumados e dividido por 20 (1 pacote tem 20 cigarros).

A medida monóxido de carbono (CO) no ar exalado (COEX) é atualmente a mais utilizada na prática clínica e em pesquisas para cessação do tabagismo, por ser um método não invasivo, de baixo custo e com resultado imediato (SANTOS, et al. 2001). Essa medida foi realizada em cada avaliação, no início e durante o estudo, em um analisador MicroCO Meter da Micro Medical Limited, Rochester, RU. O ponto de corte para o COEX foi de  $> 6$  ppm para fumantes e  $< 6$  ppm para não fumantes foi considerado adequado para a avaliação de

cessação do tabagismo (MIDDLETON, 2000). Os participantes forneciam avaliações mensais de uso diário de cigarros (o desfecho primário), de monóxido de carbono exalado ( $CO_{EX}$ ) (o desfecho secundário), sendo as taxas de cessação, conforme definido pela  $CO_{EX} < 6$  ppm

Os critérios diagnósticos para pesquisa de episódio ou transtorno depressivo, bem como de transtorno por uso de tabaco foram avaliados por psiquiatra treinado de acordo com a Entrevista Clínica Estruturada para o D.S.M.-IV (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000), versão clínica traduzida e adaptada para o português (DEL BEN et al., 2001).

A Escala de Avaliação para Depressão de Hamilton - 17 itens (HDRS) - tem uma pontuação variando de 0 a 50, pontuações totais de 0-7 é geralmente considerada normal, ou em remissão clínica; entre 8 e 13 indicam depressão leve; entre 14 e 18 depressão moderada; entre 19 e 22 depressão grave e acima de 23 depressão muito grave. A HDRS foi traduzida e adaptada para a população brasileira (MORENO, 1998).

Realizaram-se testes laboratoriais de função hepática e renal (creatinina, AST, ALT) e pressão arterial sistólica e diastólica, na fase basal e na final de 12 semanas.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Londrina (Registro CONEP 5231/Plataforma Brasil No. CAAE 12679711330000231). Todos os participantes receberam as informações sobre os objetivos da pesquisa e o formulário para a assinatura do Consentimento Livre e Esclarecido, para posterior coleta do material. O estudo foi registrado no [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) NCT02124525.

Os dados de basais, incluindo os dados clínicos e sócios demográficos, foram checados para avaliar o equilíbrio entre o grupo NAC e o grupo placebo foram analisadas utilizando o teste Qui-quadrado ( $\chi^2$ ) ou teste Exato de Fisher. Os testes estatísticos não paramétricos foram utilizados para dados ordinais e contínuos analisados pelo teste Kruskal-Wallis. A ANOVA foi aplicada quando as variáveis apresentaram distribuição gaussiana e homogeneidade de variâncias, caso contrário, aplicou-se o teste Kruskal-Wallis.

Para a apresentação dos dados utilizou-se a média ( $\bar{x}$ ), desvio padrão ( $\pm DP$ ) para as variáveis com distribuição gaussiana, a mediana para as variáveis com distribuição não gaussiana, frequência bruta e percentual.

Foram realizados três tipos de análises:

- a) A análise convencional intenção de tratar (ITT), com base em uma abordagem ao acaso, com a inclusão de todos os pacientes tratados ou não tratados;

b) A análise ITT modificada (mITT) com um desenho de protocolo *as treated*(AT), ou seja, foram incluídos apenas os pacientes que iniciaram o tratamento e que tiveram pelo menos uma avaliação um mês após iniciar o tratamento;

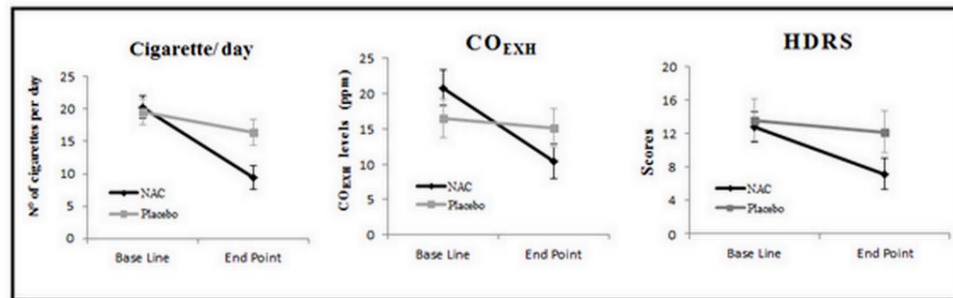
c) A abordagem por protocolo (PP), em que foram incluídos apenas os pacientes sem maiores violações do protocolo.

O desfecho primário foi a redução significativa no uso diário de cigarros. As medidas de desfecho secundárias foram as reduções na CO<sub>EX</sub>. O desfecho terciário foi uma redução na pontuação HDRS. Outras medidas de desfecho incluíram pressão arterial sistólica e diastólica, creatinina, AST, ALT e medições disfunção de vida

Foram analisados os dados usando SPSS (versão 20). A significância estatística adotada foi de 0,05 (bicaudal).

### Resultados

O Tratamento com NAC reduziu de forma significativa o número de cigarros usados por dia ( $\bar{x}$  média  $\pm$  DP =  $-10,9 \pm 7,9$  no NAC tratado, contra  $-3,2 \pm 6,1$  no grupo placebo) e CO<sub>EX</sub> ( $\bar{x}$  média  $\pm$  DP =  $-10,4 \pm 8,6$  ppm no NAC tratado, contra  $-1,5 \pm 4,5$  ppm no grupo placebo). Ademais, 47,1% daqueles tratados com NAC e 21,4% dos pacientes tratados com placebo foram capazes de parar de fumar. O tratamento com NAC dos pacientes tratados com placebo foram capazes de parar de fumar. O tratamento com NAC reduziu significativamente a pontuação HDRS em pacientes com transtorno por uso do tabaco.(Figura 1 ) Não houve diferenças significativas de efeitos adversos nos dois grupos



**Figura 1** – Efeitos do tratamento com NAC e placebo nas variáveis de desfechos primário e secundários

O uso diário de cigarros (o desfecho primário), de monóxido de carbono exalado (CO<sub>EX</sub>) (o desfecho secundário), sendo as taxas de cessação, conforme definido pela CO<sub>EX</sub><6 ppm

**Tabela 1** – Características clínicas e sócio-demográficas dos grupos NAC e placebo .

Características	Grupo NAC (n=17)		Grupo Placebo (n=14)		F	df	P
	Média	DP	Média	DP			
<b>Idade</b>	51.93	7.022	50.76	11.819	0.105	1/29	0.748
<b>Anos de educação</b>	10.86	5.318	9.18	5.040	0.812	1/29	0.375
<b>Idade de início do tabagismo</b>	16.86	2.507	16.18	3.340	0.396	1/29	0.534
<b>Anos de tabagismo</b>	35.00	7.766	33.29	11.889	0.213	1/29	0.648
<b>Anos-maço</b>	32.64	18.519	31.43	18.369	0.038	1/29	0.846
<b>FTND</b>	4.50	1.743	4.82	2.186	0.201	1/29	0.657
<b>Sexo</b>	M=7 F=10		M=2 F=12		NA	NA	0.132*

HDRS ( Escala de Avaliação para Depressão de Hamilton - 17 itens)

FTND ( Teste de Fagerström para Dependência da Nicotina)

Teste exato de Fisher \* ; Teste do qui-quadrado e ANOVA

A Tabela 1 compara os dados clínicos e sócio-demográficos entre ambos os grupos de tratamento NAC e placebo. Não houve diferenças significativas no início do estudo em características sócio-demográficas e as clínicas relacionados com idade, anos de escolaridade, variáveis de comportamento tabagístico, incluindo o início do uso do tabaco, anos de tabagismo, pontuação FTND, cigarros consumidos por dia, o consumo de cigarros na vida ou seja anos-maço (Tabela 1 )

### DISCUSSÃO

Neste estudo verificou-se que o tratamento com a combinação NAC com terapia comportamental durante três meses teve , a redução do número diário de cigarros usados ( $\bar{x}$  média  $\pm$  DP =  $-10,9 \pm 7,9$  no NAC contra  $-3,2 \pm 6,1$  no grupo placebo) e no níveis de COEXH ( $\bar{x}$  média  $\pm$  DP =  $-10,4 \pm 8,6$  ppm contra  $-1,5 \pm 4,5$  ppm no grupo do placebo) em pacientes com a terapia resistentes para transtorno por uso de tabaco .47.1% dos que foram tratados com NAC e 21,4% dos pacientes tratados com placebo foram capazes de parar de fumar (como definido pela COEXH  $<6$  ppm). Em nosso estudo, as reduções induzidas pelo NAC em COEXH foram significativamente correlacionadas com os de uso diário de cigarros. Em conjunto, estes dados consolidam a evidência de que NAC melhora significativamente desordem uso do tabaco. Os resultados do presente estudo estender as sugestões anteriores de que o tratamento com NAC pode reduzir o uso diário registrado de cigarros (Knackstedt et al., 2009), embora estes autores não foram capazes de encontrar efeitos da NAC sobre COEXH.

No geral, o tratamento NAC (3 g / dia) foi bem tolerado e poucos participantes relataram efeitos adversos, náuseas, sendo o mais freqüente, não superior ao de placebo. A .NAC geralmente é um tratamento bem tolerado em um número de diferentes condições e doenças (Berk et al., 2012).

Outro dado importante é que o tratamento com NAC reduziu significativamente a pontuação HDRS desde o início até 3 meses depois. Tem sido demonstrado que uma nachas eficácia clínica na fase depressiva do distúrbio bipolar, a redução da gravidade de sintomas

depressivos (Dean et al. 2011, Berk et al., 2008).

## CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo sugerem que o tratamento com NAC combinado com a terapia comportamental parece ser uma opção de tratamento eficaz para o transtorno do uso do tabaco, por reduzir o número de cigarros diários, reduzir níveis de monóxido de carbono exalado e reduzir sintomas depressivos. No que concerne a efeitos adversos pesquisados neste ensaio clínico, a NAC teve boa tolerabilidade. A NAC é eficaz em transtorno por uso de tabaco, refratários ao tratamento de primeira linha para cessação do tabagismo do CRATT. A busca de melhores tratamentos para cessação do tabagismo contribui para redução de morbidade e mortalidade, visto que o transtorno por uso de tabaco é a maior causa de morte prevenível no mundo.

## Referências Bibliográficas

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000, **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 4<sup>ª</sup> ed. (text revision). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2000.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Tobacco-Related Disorders of DSM-5, In: AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**. 5<sup>ª</sup> ed. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013, p. 571-577.

ANTONELLI, R. C. Nicotine-related disorders. In: Gabbard, G.O. **Gabbard's treatment of Psychiatric disorders- DSM-5 Edition**. 5<sup>ª</sup>ed. Washington: American Psychiatric Publishing, 2014, p. 871-883.

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA. Tabagismo. Diretrizes Clínicas na Saúde 2011. (Suplementar) p. 1-24. Disponível em: <<http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes/tabagismo.pdf>>. Acesso em: 03 jun. 2014.

BERK, M. et al. N-acetyl cysteine for depressive symptoms in bipolar disorder - a double-blind randomized placebo-controlled trial. **Biological Psychiatry**. v. 64, n.6, 468-75, sep. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18534556>>. Acesso em: 01 jan. 2014.

BERK M. et al. Maintenance N-acetyl cysteine treatment for bipolar disorder: a double-blind randomized placebo controlled trial. **BMC Medicine**, v. 10, n. 1, dez. 2012. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1186%2F1741-7015-10-91>>. Acesso em: 01 jan. 2014.

CARMO, J. T.; PUEYO, A. A. A adaptação ao português do Fagerström test for nicotine dependence (FTND) para avaliar a dependência e tolerância à nicotina em fumantes brasileiros. **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v. 59, n. 1-2, p.73-80, jan/fev. 2002.

DANOVITCH, I. The clinical assessment and treatment of nicotine dependence. **Focus**. v.9, n. 1, p. 15-24, 2011. Disponível em: <<http://focus.psychiatryonline.org/article.aspx?articleID=114901>>. Acesso em: 05 dez. 2013

DEAN, O.; GIORLAND, F.; BERK, M. N-acetylcysteine in psychiatry: current therapeutic evidence and potential mechanisms of action. **Journal of Psychiatry Neuroscience**, v.36, n.2, p. 78-86, mar. 2011. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21118657>>. Acesso em: 05 dez. 2013.

DEL BEN, C. M. et al., 2001. Confiabilidade da "Entrevista Clínica Estruturada para o DSM-IV – Versão Clínica" traduzida para o português. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, São Paulo, v.23, n. 3, p. 156-159, set. 2001.

DODD, S., et al. 2008. N-acetylcysteine for antioxidant therapy: pharmacology and clinical utility. **Expert Opinion Biological Therapy**, v.8, n.12, p. 1955-62, dez. 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18990082>>. Acesso em: jan. 2014.

EZZATI, M.; LOPEZ, A. D. Estimate of global mortality attributable to smoking in 2000. **The Lancet**, v. 362, n. 9387, p. 847-852, set. 2003. Disponível em: <<http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673603143383/abstract>>. Acesso em: 01 dez. 2013.

FAGERSTRÖM, K. O. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. **Addictive Behaviors**, v.3, n.3-4, p.235 -41, 1978. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0306460378900242>>. Acesso em: 20 jan. 2014.

FAGERSTRÖM, K. O.; SCHNEIDER, N. G. Measuring nicotine dependence: a review of the Fagerström Tolerance Questionnaire. **Journal of Behavioral Medicine**, v.12, n. 2, 159-182, 1989. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2668531>>. Acesso em: 18 Jun. 2014.

KELLY, G. S. Clinical Applications of N-acetylcysteine. **Alternative Medicina Review**, v.3, n. 2, p. 114-127, 1998. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9577247>>. Acesso em: 05 dez. 2013

KNACKSTEDT, L. A. et al. The role of cystine glutamate exchange in nicotine dependence in rats and humans. **Biological Psychiatry**, v.65, n. 10, p. 841-845, 2009, Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19103434>>. Acesso em: 3 maio 2014.

KALIVAS, P.; VOLKOW, N. 2011. New medications for drug addiction hiding in glutamatergic neuroplasticity. **Mol Psychiatry**. 2011; 16(10):974–86. [PubMed: 21519339]

MIDDLETON, E. T.; Morice, A. H. Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit, **Chest**, Chicago, v. 117, n. 3, p. 758-763, 2000

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Plano de Implantação da Abordagem e Tratamento do Tabagismo na Rede SUS Portaria GM/MS 1.035/04 Portaria SAS/MS 442/04**. Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/tabagismo/publicacoes/plano\\_abordagem\\_sus.pdf](http://www.inca.gov.br/tabagismo/publicacoes/plano_abordagem_sus.pdf)>. Acesso em: 02 jun. 2014.

MILLEA, P. J. N-Acetylcysteine: Multiple Clinical Applications. **American Family Physician**, Kansas, v. 80, n. 3, p. 265-269, 2009.

MORENO, R. A.; MORENO D.H., Hamilton and Montgomery & Asberg depression rating scales. **Revista de Psiquiatria Clínica**, São Paulo, v.25, n. 5, p. 262-272, 1998.

NUNES, S. O. V. et al. A Comparison of Inflammatory Markers in Depressed and Non-depressed Smokers. **Nicotine & Tobacco Research**, Oxfords, v. 14, n. 5, p. 540-546, 2012.

NUNES, S. O. V., et al. The shared role of oxidative stress and inflammation in major depressive disorder and nicotine dependence. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, New York, v. 37, n. 8, p. 1336-1345, 2013.

NUNES, S. O. V. et al. Genetic polymorphisms in glutathione-S-transferases are associated with anxiety and mood disorders in nicotine dependence. **Psychiatric Genetics**, v.24, n. 3, p. 87-93, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4004636/>>. Acesso em: 20 jan. 2014.

.REICHERT, J. et al. SBTS guidelines: guidelines for smoking cessation - 2008. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 34, n. (10), p.845-80, 2008. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19009219>>. Acesso em: 18 abr. 2014.

SANTOS, U. P. et al. Emprego da determinação de monóxido de carbono no ar exalado para a detecção do consumo de tabaco, **Jornal de Pneumologia**, São Paulo, v. 27, n. 5, p. 231-236, 2001.

SCHMAAL, L. et al. Efficacy of N-acetylcysteine in the treatment of nicotine dependence: a double blind placebo-controlled pilot study. **European Addiction Research**, v.17, n. 4, p.211-216, 2011. Disponível em: <<http://www.karger.com/Article/FullText/327682>>. Acesso em: 20 jan. 2014.

SOUZA, G. A. et al. N-acetylcysteine an allium plant compound improves high-sucrose diet-induced obesity and related effects. **Evidence Based Complementary and Alternative Medicine**, New York, article ID: 643269, 2011.

STAHL, S.M. **Stahl's essential psychopharmacology**: Neuroscientific basis and practical

applications. (4<sup>th</sup>ed.) New York: Cambridge University Press, 2013.

STORR, C. L.; REBOUSSIN, B. A.; ANTHONY, J. C. The Fagerstrom test for nicotine dependence: a comparison of standard scoring and latent class analysis approaches. **Drug and Alcohol Dependence**, v.80, n.2, p. 241-250, 2005. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0376871605001304>>. Acesso em: 05 jan. 2014.

VAN SCHOOTEN, F.J. et al. Effects of oral administration of Nacetyl-L-cysteine: a multi-biomarker study in smokers. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, Philadelphia, v. 11, n. 2, p. 167–175, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2003. WHO Framework Convention on Tobacco Control: World Health Organization Publications. Disponível em: <<http://www.who.int/fctc/en/index.html>>. Acesso em: 02 jun. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013a. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic: World Health Organization Publications. Disponível em: <[http://www.who.int/tobacco/global\\_report/2013/en](http://www.who.int/tobacco/global_report/2013/en)>. Acesso em: 02 jun. 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Draft action plan for the prevention and control of non-communicable diseases 2013–2020. Geneva: World Health Assembly, 2013b. Disponível em: <[http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA66/A66\\_9-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA66/A66_9-en.pdf)>. Acesso em: 02 jun. 2014.



AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION  
167th ANNUAL MEETING

NEW YORK, NY • MAY 3-7, 2014

NR: 8218

**ABSTRACT:**  
**Background:** The nutritional supplement N-acetylcysteine (NAC) is a cystine prodrug that restores glutamate homeostasis and appears to be a potential new treatment for tobacco use disorders, by reducing craving and reward behaviors. NAC has also a role as an antioxidant, protecting the synthesis of glutathione (GSH). The present study aims to investigate the efficacy of NAC as a treatment for tobacco use disorders.  
**Method:** Participants were refractory smokers recruited from outpatients at the Centre of Approach and Treatment for Smokers at Londrina State University, Brazil. A 12-week double-blind, randomized, placebo-controlled trial, was conducted to compare efficacy of NAC 3g/day (N=17) versus placebo (N=14). The primary outcome was smoking cessation, informed by self-report, and confirmed by exhaled Carbon Monoxide (CO<sub>HE</sub>) measures. Monthly, participants received medical evaluation and behavioral group therapy cessation counseling, provided ratings of withdrawal symptoms, adverse effects, and CO<sub>HE</sub> measurements, and logged daily cigarette smoked.  
**Results:** Current tobacco users did not differ at baseline with respect to marital status, age, years of education, gender and for smoking behavior variables including onset of tobacco use, years of smoking, Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND) score, cigarettes consumed per day, lifetime cigarette consumption, depressive disorders, and alcohol consumption for NAC or placebo. There was no difference between NAC and placebo group on smoking cessation outcome. However, NAC group participants at the end of the study, presented a greater reduction on CO<sub>HE</sub> measures (p<0.001) and on daily cigarettes (p<0.001) compared to placebo. Also, there was no difference on self-reported withdrawal symptoms and adverse effects on both groups.  
**Conclusions:** The present study suggests that the use of NAC as treatment for tobacco use disorders has reduced CO<sub>HE</sub> levels and decreased the number cigarettes daily compared to placebo. Notwithstanding the limitations the trial carries with a limited number of participants, this data could serve as a hypothesis-generating stimulus for further clinical trials to clarify the role of NAC in the treatment of tobacco use disorder, and in the reduction of oxidative stress associated with this condition.

**N-ACETYLCYSTEINE AS TREATMENT FOR TOBACCO USE DISORDERS: CLINICAL TRIAL**

**AUTHORS:**  
 Eduardo Prado, MD; Sandra Nunes, MD, PhD; Marcela Baracat, PhD; Décio Sabatini Barbosa, PhD; Luiz Gustavo Piccoli, MD; Bruna Aguiar, MS; Seetal Dodd, PhD; Michael Berk, MD, PhD

Londrina State University, Brazil  
 University of Melbourne, Australia

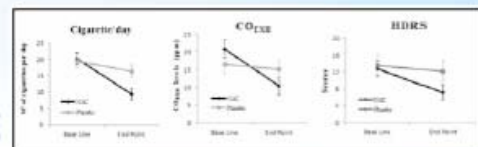
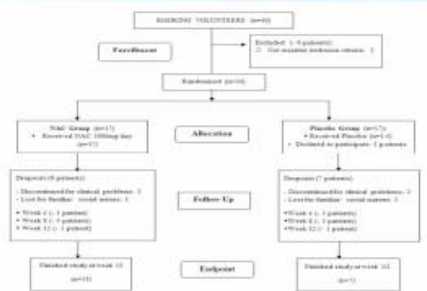
Characteristic	Placebo group (n=14)	NAC group (n=17)	t	p
Mean age	30.00	30.00	0.00	0.999
Female (%)	71.43	70.59	11.000	0.340
Years of education	9.000	9.529	0.462	0.643
Marital status				
Married	7.143	6.471	0.000	0.999
Single	7.143	10.588	0.000	0.999
Years of smoking	13.000	13.765	11.000	0.340
Peak year	19.000	19.529	19.500	0.999
FTND	4.86	4.705	0.000	0.999
Alcohol	20.00	20.00	0.00	0.999

**Table 1.**  
Clinical and socio-demographic of NAC and placebo groups

Variables	Mean (±SD)		Treatment Effect			
	Placebo	NAC	Mean	df	F	
HAM-D	Placebo	12.0 (7.4)	12.0 (7.4)	0.02	1	0.883
	NAC	12.0 (7.4)	12.0 (7.4)			
BDI	Placebo	20.0 (10.0)	20.0 (10.0)	0.00	1	0.958
	NAC	20.0 (10.0)	20.0 (10.0)			
SRR	Placebo	12.4 (10.4)	12.4 (10.4)	0.00	1	0.958
	NAC	12.4 (10.4)	12.4 (10.4)			
ERP	Placebo	33.0 (12.0)	33.0 (12.0)	0.00	1	0.958
	NAC	33.0 (12.0)	33.0 (12.0)			
Mood (Visual)	Placebo	3.0 (1.0)	3.0 (1.0)	0.00	1	0.958
	NAC	3.0 (1.0)	3.0 (1.0)			
Mood (Verbal)	Placebo	2.0 (1.0)	2.0 (1.0)	0.00	1	0.958
	NAC	2.0 (1.0)	2.0 (1.0)			
Anxiety (Visual)	Placebo	4.0 (1.0)	4.0 (1.0)	0.00	1	0.958
	NAC	4.0 (1.0)	4.0 (1.0)			

**Table 2.**  
Effects of treatment on other outcome measurements

**Figure 1.**  
Flow diagram of the study



**Figure 2.**  
Effects of treatment with NAC and placebo on the primary and secondary outcome measurements