



Estratégias Atuais de Combate ao Tabagismo

*Renata Ullmann de Brito

*Enemara Pretto

**Paulo José Zimmermann Teixeira

*Médicas Residentes de Pneumologia. Pavilhão Pereira Filho – Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)

**Professor Adjunto de Pneumologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Coordenador do Programa de Residência em Pneumologia, Pavilhão Pereira Filho – Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre. Professor Titular da Universidade Feevale de Novo Hamburgo

Endereço para contato:

paulozt@via-rs.net

INTRODUÇÃO

Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, estima-se que um terço da população adulta mundial, isto é, 1 bilhão e 200 milhões de pessoas sejam fumantes. Assim, credita-se ao tabagismo a morte de 5 milhões de pessoas por ano em todo o mundo.¹ Calcula-se que a metade de todos os fumantes terão sua morte associada a doenças relacionadas ao tabaco. Neste contexto, a mortalidade devida ao tabagismo é maior que a atribuída ao HIV, ao consumo de drogas ilegais e álcool, bem como aos acidentes de trânsito e assassinatos.² Portanto, o uso do tabaco é a principal causa de morte evitável e de incapacidade no mundo.³ Apesar de diminuir gradualmente na maioria dos países desenvolvidos, a prevalência do tabagismo aumentou entre os países em desenvolvimento.⁴ No Brasil, cerca de 200.000 mortes/ano são correlacionadas ao fumo.⁵ No Rio Grande do Sul, está a maior proporção de tabagistas entre os estados brasileiros (19%).⁶

As mortes relacionadas ao tabaco são evitáveis, e parar de fumar tem um impacto imediato e dramático na saúde e no bem-estar dos pacientes. Nesse sentido, a interrupção do tabagismo reduz o risco de infarto agudo do miocárdio e de morte de origem cardiovascular. Após um ano de abstinência, o risco de mortalidade

por coronariopatia diminui pela metade e, com quinze anos da interrupção, o mesmo risco em ex-fumantes é comparável ao dos que nunca fumaram.⁷

Entre os pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, parar de fumar diminui a taxa de declínio da função pulmonar, bem como a mortalidade por essa e por todas as outras doenças. Dez anos após parar de fumar, o risco de câncer de pulmão em ex-fumantes é 50% a 70% menor que o risco em fumantes.⁷

A dependência do tabaco é uma condição crônica que frequentemente requer intervenções repetidas e continuadas para que consiga ser controlada.⁸ Esta dependência é determinada por fatores que incluem alterações de funcionamento do sistema nervoso central, predisposição genética e, até mesmo, razões sociais.⁹

No âmbito do sistema nervoso central, ocorre distorção do mecanismo de recompensa controlado pelos neurônios dopaminérgicos, os quais são estimulados pela nicotina.¹⁰ Nesse sentido, sensações de prazer e euforia costumam determinar a dependência do indivíduo exposto ao tabaco. Baixas doses de nicotina produzem estimulação neuronal, aumentando a vigilância, a capacidade de aprendizado e o desempenho da memória, aliados

ainda à redução do apetite, ao alívio do estresse e maior disposição, enquanto altas doses são responsáveis por uma sensação de prazer, mas também por fofobia, cansaço, bem como déficits de concentração e de memória.^{10,11,12} Outro elemento crucial para a compreensão da dependência do tabaco é o desenvolvimento da tolerância - o indivíduo é conduzido a fumar de forma mais frequente e em maior quantidade à medida que se expõe ao fumo de forma crônica. Quando da suspensão aguda do cigarro, sensações negativas são experimentadas, levando o paciente a fumar novamente.¹⁰

Estudos com gêmeos têm demonstrado influências genéticas tanto na ocorrência da dependência da nicotina quanto na persistência do tabagismo. Há ainda, dados sugerindo que os elementos genéticos sejam responsáveis por 60-70% da variação do perfil de dependência da nicotina. Inseridos no contexto do metabolismo da nicotina, o citocromo P450, o receptor de acetilcolina e o de opioides, bem como genes relacionados ao sistema dopaminérgico, por exemplo, estão particularmente implicados.^{13, 14, 15}

Os fatores ambientais - familiares, amigos, publicidade - e psíquicos - depressão e ansiedade - são claramente importantes para iniciação do tabagismo.⁹ Diversas circunstâncias estão, ainda, envolvidas na manutenção do fumo a exemplo de recaídas, estresse, pressão dos colegas, disponibilidade, fase do ciclo menstrual, e até mesmo gerência do peso.⁴

Abordagem e Avaliação do Paciente

Todo médico deve ser capacitado para identificar e abordar um paciente tabagista. A consulta médica serve como cenário para tal aproximação.¹⁵ Mais de 70% dos fumantes relatam que gostariam de parar de fumar.¹⁶ Nesse sentido, por ocasião da avaliação clínica, o paciente deve ser aconselhado a cessar o tabagismo e avaliado quanto a sua motivação para alcançar este objetivo.¹⁷

O grau de dependência apresentado pelo paciente também deve ser dimensionado pelo médico, que de forma dinâmica pode avaliá-lo por meio do Teste de Fargeströn (Tabela 1). O resultado do teste está associado à intensidade dos sintomas apresentados após a cessação do tabagismo.¹⁸

Escolha da Estratégia Terapêutica

Pacientes que procuram e recebem tratamento comportamental e/ou farmacológico são mais bem sucedidos em interromper o tabagismo do que aqueles que não procuram ajuda.

Entretanto, apenas 20% dos fumantes que fazem uma tentativa procuraram auxílio médico.⁷

Terapia Comportamental

Existe uma relação de proporcionalidade muito forte entre o tempo de conversa e a cessação do tabagismo.^{9, 19} A terapia de grupo oferece aos indivíduos a oportunidade de aprender técnicas comportamentais e fornecer apoio mútuo.²⁰

A classificação abaixo (Tabela 2) permite ao médico guiar suas ações a fim de auxiliar o fumante em seu processo de interromper o uso do tabaco.¹⁷

Outro modo de inserir o paciente no contexto de sua doença é avaliar seus exames e tomá-los como base para nortear a conversa a respeito de interromper o tabagismo. Quando os resultados são normais, tranquilizar e indicar que esta é a melhor hora para deixar de fumar, pois ainda não apresenta as doenças relacionadas ao tabagismo. Se alterados, podem servir de alerta: é melhor parar, impedindo novos danos, e tentar reconquistar a saúde.²¹

A partir da data escolhida, o fumante deve se afastar de tudo que lembre o cigarro (não portar cigarros, cinzeiros ou isqueiros, não consumir café e álcool, por exemplo). Para combater a fissura, orientar a beber líquidos, chupar gelo, mascar algo (balas e chicletes dietéticos, cristais de gengibre, canela, etc.), ou seja, usar substitutos da gratificação oral. É possível ainda lançar mão de estratégias para manter as mãos ocupadas como, por exemplo, escrever, digitar, costurar e pintar, entre outras estratégias.

Fumantes em manutenção devem ser monitorados quanto aos progressos e dificuldades enfrentados, mediante consultas e/ou contatos telefônicos para prevenção da recaída.²² O paciente precisa se conscientizar de que o tabagismo é uma doença crônica e de que não deve acender um cigarro ou dar uma tragada, pois poderá voltar a fumar.

O fumante deve aprender a reconhecer os sintomas e a duração da abstinência, se preparando para enfrentá-los, especialmente nos primeiros dias sem fumar. O principal deles, a fissura (desejo imperioso de fumar), costuma ceder entre um e cinco minutos, sendo importante desenvolver uma estratégia substitutiva até que o sintoma passe.

Reposição Nicotínica

De forma isolada, este tipo de terapia é aconselhada para fumantes leves - aqueles que fumam dez ou menos cigarros por dia. Para os fumantes moderados a pesados - aqueles que fumam mais de dez cigarros por dia - comumente se prefere associar mais de um método de reposição nicotínica, por exemplo, o adesivo de

nicotina como terapia de manutenção e uma substituição de ação curta (goma de mascar ou pastilha mastigável) para ser utilizada nos momentos de impulso e desejo de fumar.²³ Em muitos casos, a Bupropiona também pode servir como terapia de manutenção, sendo combinada com a reposição de nicotina de curta ou, até mesmo, de longa duração.²⁴

O adesivo de nicotina deve ter sua dose estimada a partir do número de cigarros fumados por dia pelo paciente. A maioria dos fumantes inicia o tratamento com dose de 21mg/dia por quatro a seis semanas e então gradualmente reduz a dose para 14 e 7mg/dia durante duas a quatro semanas. É aconselhado que os pacientes com menos de 45Kg ou que fumam menos de dez cigarros por dia comecem com o adesivo de 14mg/dia.²⁵ No dia determinado para a cessação do tabagismo, o paciente aplica um adesivo de nicotina sobre a pele, de preferência em área pobre em pêlos, na região entre o pescoço e a cintura, e repete esta ação a cada manhã, substituindo o adesivo todos os dias.²⁶ Os efeitos adversos mais frequentes são náuseas e irritação local na pele que recebe o adesivo. Nesse sentido, os pacientes são orientados a alternar diariamente o local de aplicação. Em caso de reação cutânea importante, o tratamento deve ser descontinuado.²³

A goma e a pastilha de nicotina são disponíveis sob 2mg e 4mg. Os fumantes que costumam fumar o primeiro cigarro do dia nos primeiros trinta minutos após acordarem devem fazer uso das disposições de 4mg, para os demais, 2 mg é o suficiente. Ambas, goma e pastilha, são, em geral, recomendadas em associação com o adesivo, conforme descrito. Assim, o paciente é orientado a lançar mão desta alternativa nos momentos de fissura - quando um forte desejo de fumar surge. Neste contexto, este deve mastigar a goma e após posicioná-la entre o lábio e a gengiva por alguns minutos retomando a mastigação após. No caso da pastilha, esta deve ser diretamente posicionada, sem a mastigação prévia. Dessa forma, a nicotina será liberada de forma gradual; o processo precisa durar em torno de trinta minutos. O consumo concomitante de bebidas ácidas pode comprometer a absorção da nicotina, devendo ser, portanto, evitado. O fumante pode fazer uso de até vinte gomas ou pastilhas no dia. Náuseas e indigestão, bem como dor nas gengivas são os efeitos adversos mais frequentemente relacionados à goma, enquanto diarreia, cefaléia, azia e soluços são mais atribuídos ao uso da pastilha.

Outras opções para a administração da nicotina são o spray nasal e o inalador de nicotina, entretanto, esses dispositivos ainda não estão disponíveis no Brasil.²³

Bupropiona

É um antidepressivo que inibe a recaptção de dopamina e norepinefrina e que compete com a nicotina pela ligação aos receptores de acetilcolina. Nesse contexto, a Bupropiona é mais uma ferramenta útil para a interrupção do tabagismo, tendo promovido o dobro de abstinência ao tabaco nos pacientes que dela fizeram uso quando comparado aos que receberam placebo.²⁷

A Bupropiona deve ser iniciada uma semana antes da data pretendida para cessação do tabagismo. A posologia indicada é de um comprimido de 150mg por três dias, seguido de um comprimido duas vezes ao dia por seis a doze semanas. Entretanto, esta droga pode ser mantida por mais de seis meses se a possibilidade de recaída for importante.²⁸ Esta medicação pode ainda ser associada à terapia de reposição nicotínica e à Vareniclina e tem o poder de atenuar o corriqueiro ganho de peso que costuma ocorrer com a interrupção do tabagismo, sendo, portanto, particularmente útil nos pacientes preocupados com o ganho ponderal.^{23,27}

As contra-indicações ao uso da Bupropiona incluem histórico de convulsões, traumatismo craniano grave, distúrbios alimentares como anorexia e bulimia, uso de inibidores da monoaminoxidase, bem como etilismo. Os principais efeitos adversos da droga são insônia, cefaléia e xerostomia; efeitos cardiovasculares, como palpitação, taquicardia e hipertensão ocorrem em menos de 5% dos casos e eventos sexuais, a exemplo de redução da libido, estão presentes em menos de 3% dos pacientes.²³

Vareniclina

A vareniclina é um agente de primeira linha para cessação do tabagismo.⁴ Age como agonista parcial dos receptores acetilcolina nicotínicos $\alpha 4\beta 2$ (nAChR).^{4,29,30} Indiretamente, ela afeta o sistema dopaminérgico de recompensa, reduzindo os sintomas de retirada durante a abstinência e diminuindo o "reforço" recebido de nicotina durante o fumo.⁴ Seu efeito é suprimir o desejo e a recaída em fumantes, sugerindo que o nAChR $\alpha 4\beta 2$ pode desempenhar papel-chave na dependência de nicotina.²⁹

Os comprimidos estão disponíveis na dose de 0,5 e 1mg. O tratamento é iniciado uma semana antes da data prevista para parar de fumar.⁷ Orienta-se o uso de um comprimido de 0,5mg uma vez ao dia, do primeiro ao terceiro dia de tratamento. Do quarto ao sétimo dia, deve ser prescrita dose de 1 comprimido de 0,5mg de 12/12h. Então, do oitavo dia até completar o tratamento (12 semanas) 1 comprimido de 1mg de 12/12h deve ser administrado.⁷

A biodisponibilidade oral não é afetada pela ingestão de alimentos, as concentrações plasmáticas máximas da droga

ocorrem tipicamente dentro de três a quatro horas após a administração.³⁰

A excreção da medicação é realizada através da urina; sobretudo por filtração glomerular; não sofre metabolismo significativo e não é metabolizada pelo citocromo P-450. Consiste em meia-vida de eliminação de aproximadamente 24 horas, ficando num estado estável após quatro dias de repetidas doses. Não há diferença notável no metabolismo e excreção da Vareniclina entre tabagista e não-tabagistas.³⁰

Os efeitos adversos mais frequentes são náuseas (28.1% vs. 8.4% placebo), cefaléia (15.5% vs 12.2%), insônia (14.0% vs 12.8%), pesadelos (10.3% vs 5.5%).³¹

Em 2008, a FDA determinou uma revisão para a inserção da Vareniclina no mercado. Foi necessário incluir um aviso de que graves sintomas neuropsiquiátricos foram experimentados por pacientes que tomaram o medicamento. Cuidadores de saúde são aconselhados a acompanhar os pacientes que tomam a Vareniclina e os pacientes são orientados a procurar um médico se eventos adversos neuropsiquiátricos forem experimentados.³²

Os dois ensaios clínicos multicêntricos, randomizados, duplo cego, fase III, citados abaixo fornecem evidências da eficácia desse medicamento para tratamento da dependência de tabaco.

O primeiro observou 44% de abstinência contínua ao tabaco durante as últimas quatro semanas de tratamento - de doze semanas - usando 1mg de Vareniclina 2 vezes ao dia, em comparação com 29,5% usando Bupropiona de ação lenta 150mg ao dia e 17,7% usando placebo. Nas 52 semanas subsequentes de abstinência, as taxas foram 21,9% para Vareniclina vs 8,4% para placebo e 16,1% para Bupropiona de ação lenta.³¹

A Vareniclina também parece ser mais eficaz que a terapia de reposição de nicotina. Em um estudo, 376 participantes receberam Vareniclina (1 mg duas vezes ao dia) por doze semanas e 370 terapia de reposição de nicotina transdérmica (21 mg ao dia, reduzida para 7 mg ao dia) por 10 semanas. A abstinência nas últimas quatro semanas foi maior nos participantes que receberam Vareniclina (55,9% vs 43,2%) do que nos que utilizaram o adesivo. Na semana 52, a abstinência permaneceu maior no grupo da vareniclina (26,1% vs 20,3%).³³

Tabela 1: Teste de Fargeströn – para avaliação do grau de dependência de nicotina

<p>1. Quanto tempo após acordar você fuma seu primeiro cigarro?</p> <ul style="list-style-type: none"> - até 5 minutos (3 pontos) - entre 6 e 30 minutos (2 pontos) - entre 31 e 60 minutos (2 pontos) - mais de 60 minutos (1 ponto)
<p>2. Você acha difícil não fumar em locais proibidos (igreja, hospital, cinema...)?</p> <ul style="list-style-type: none"> - sim (1 ponto) - não (0 ponto)
<p>3. Qual o cigarro que mais o satisfaz?</p> <ul style="list-style-type: none"> - o primeiro da manhã (1 ponto) - outros (0 ponto)
<p>4. Quantos cigarros você fuma por dia?</p> <ul style="list-style-type: none"> - até 10 (0 ponto) - 11 a 20 cigarros (1 ponto) - 21-30 cigarros (2 pontos) - mais de 30 cigarros (3 pontos)
<p>5. Você fuma mais frequentemente pela manhã?</p> <ul style="list-style-type: none"> - sim (1 ponto) - não (0 ponto)
<p>6. Você fuma mesmo doente, quando precisa ficar de cama?</p> <ul style="list-style-type: none"> - sim (1 ponto) - não (0 ponto)

Somatório:

<p>0-2 pontos: dependência muito baixa 3-4 pontos: dependência baixa 5 pontos: dependência média 6-7 pontos: dependência elevada 8-10 pontos: dependência muito elevada</p>
--

Tabela 2 – Estágios comportamentais do fumante (por Prochaska e Di clemente, 1983)

Estágio	Caracterização	Técnicas a serem adotadas
Pré-contemplação	O paciente não pensa em parar de fumar, nem mesmo tem crítica a respeito do conflito envolvendo esse comportamento.	Esclarecer sobre os benefícios de parar de fumar; abordar os riscos de manter este comportamento; oferecer auxílio caso o paciente manifeste interesse
Contemplação	O paciente reconhece que precisa parar de fumar. Entretanto ainda encontra-se ambivalente quanto a esta decisão.	É preciso reafirmar os inúmeros motivos para a cessação do tabagismo
Preparação	O paciente está disposto a parar de fumar e aceita escolher uma estratégia para realizar tal mudança.	Traçar plano de ação; marcar data para cessação; evitar gatilhos (ex: café); adotar hábitos saudáveis.
Ação	O paciente para de fumar.	A parada pode ser abrupta ou gradual – redução do número de cigarros a cada dia e iniciar o primeiro cigarro cada dia mais tarde.
Manutenção	O paciente permanece sem fumar.	Prevenir a recaída reforçando as conquistas e habilidades em manter a abstinência.
Recaída	O paciente voltou a fumar.	Avaliar os gatilhos da recaída; retomar a motivação e planejar novas estratégias de cessação.

Referências Bibliográficas

- WHO report on the global tobacco epidemic, 2009: Implementing smoke-free environments.
- US Dep. Health Hum. Serv. 2004. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: US Dep. Health Hum. Serv., CDC
- Hays JT, Ebbert JO. Adverse effects and tolerability of medications for the treatment of tobacco use and dependence. *Drugs*. 2010 Dec 24;70(18):2357-72.
- Franklin T, Wang Z, Suh JJ et al. Effects of Varenicline on Smoking Cue-Triggered Neural and Craving Responses. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Jan 3.
- OPAS - Organização Pan-americana de Saúde, 2002
- Inca, Ministério da Saúde e IBGE - Brasil - Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios, 2008
- Ebbert JO, Wyatt KD, Hays JT, Klee EW, Hurt RD. Varenicline for smoking cessation: efficacy, safety, and treatment recommendations. *Patient Prefer Adherence*. 2010 Oct 5;4:355-62.
- Hays JT, Ebbert JO, Sood A. Treating Tobacco Dependence in Light of the 2008 US Department of Health and Human Services Clinical Practice Guideline Concise Review for Clinicians. *Mayo Clin Proc*. August 2009;84(8):730-736
- Ray R, Schnoll RA, Lerman C, Nicotine dependence: biology, behavior and treatment. *Annu. Rev. Med*. 2009; 60:247-60.
- Zaniewska M, Przegaliński E, Filip M. Nicotine dependence - human and animal studies, current pharmacotherapies and future perspectives. *Pharmacological Reports*, 2009; 61, 957-965

11. Kenny PJ, Markou A. Conditioned nicotine withdrawal profoundly decreases the activity of brain reward systems. *J Neurosci*, 2005; 25, 6208–6212.
12. Li MD, Cheng R, Ma JZ, et al. A meta-analysis of estimated genetic and environmental effects on smoking behavior in male and female adult twins. *Addiction* 2003; 98(1):23–31
13. Sullivan PF, Kendler KS. The genetic epidemiology of smoking. *Nicotine Tob. Res.* 1999; (Suppl. 2):S51–57; discussion S69–70
14. Xian H, Scherrer JF, Madden PA, et al. 2003. The heritability of failed smoking cessation and nicotine withdrawal in twins who smoked and attempted to quit. *Nicotine Tob. Res.* 2003; 5(2):245–54
15. Liaisons and Staff. A Clinical Practice Guideline for Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update A U.S. Public Health Service Report The Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel. *Am J Prev Med* 2008;35(2):158–176
16. Fu SS, Partin MR, Snyder A, et al. Promoting repeat tobacco-dependence treatment: are relapsed smokers interested? *Am J Manag Care* 2006;12:235–43.
17. Prochaska JO, DiClemente CC. Stages and processes of self-change of smoking: toward an integrative model of change. *J Consult Clin Psychol.* Jun 1983; 51(3):390-5.
18. Fagerström KO. Measuring degree of physical dependence to tobacco smoking with reference to individualization of treatment. *Addict Behav.* 1978;3(3-4):235.
19. Fiore MC, Jaen CR, Baker TB, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. Clinical practice guideline. Available at - www.surgeongeneral.gov/tobacco/treating_tobacco_use08.pdf
20. Ranney L, Melvin C, Lux L, McClain E, Lohr KN. Systematic review: smoking cessation intervention strategies for adults and adults in special populations. *Ann Intern Med.* 2006;145(11):845-56
21. Parkes G, Greenhalgh T, Griffin M, Dent R. Effect on smoking quit rate of telling patients their lung age: the Step2quit randomised controlled trial. *BMJ.* 2008; 336(7644):598-600.
22. Stead LF, Perera R, Lancaster T. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;3:CD002850
23. Burke MV, Ebbert JO, Hays JT. Treatment of Tobacco Dependence – Concise Review for Clinicians. *Mayo Clin Proc.*, April 2008;83(4):479-484
24. Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al. A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N Engl J Med.* 1999; 340(9):685-691.
25. Tonnesen P, Paoletti P, Gustavsson G et al. Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: results from the European CEASE trial. Collaborative European Anti-Smoking Evaluation. *European Respiratory Society - Eur Respir J* 1999 Feb;13(2):238-46
26. Rigotti NA, Clinical practice. Treatment of tobacco use and dependence. *N Engl J Med* 2002 Feb 14;346(7):506-12
27. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;1:CD000031
28. Hurt RD; Sachs DP; Glover ED et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation, *N Engl J Med* 1997 Oct 23;337(17):1195-202.
29. George O, Lloyd A, Carroll FI, Damaj MI, Koob GF. Varenicline blocks nicotine intake in rats with extended access to nicotine self-administration. *Psychopharmacology (Berl).* 2010 Oct 6.
30. Faessel HM, Obach RS, Rollema H, Ravva P, Williams KE, Burstein AH. A review of the clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of varenicline for smoking

cessation. Clin Pharmacokinet. 2010 Dec 1;49(12):799-816.

31. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, et al. Varenicline, a $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, versus sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation: A randomized controlled trial. JAMA. 2006;296(1):47–55.
32. US Food and Drug Administration Varenicline (marketed as Chantix) Information. May 16, 2008. Available at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm106540.htm>
33. Aubin HJ, Bobak A, Britton JR, et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation: Results from a randomised open-label trial. Thorax. 2008;63(8):717–724.