
VARENICLINA: UMA REVISÃO NA PERSPECTIVA DA PROMOÇÃO DA SAÚDE*VARENICLINE: A REVIEW OF THE PERSPECTIVE OF HEALTH PROMOTION**VARENICLINA: REVISIÓN EN PROMOCIÓN DE SALUD***Julia Zaccarelli-Magalhães**

Universidade de São Paulo

Esther Lopes Ricci Adari Camargo

Universidade Presbiteriana Mackenzie

Helenice de Souza Spinosa

Universidade de São Paulo

RESUMO

A vareniclina é uma substância química sintética produzida a partir do alcaloide citisina da planta *Cytisus Laburnum* L.; é utilizada para o tratamento de tabagismo e vem sendo bastante estudada como medicamento para o tratamento da dependência de diversas drogas devido a sua modulação em receptores colinérgicos nicotínicos do sistema nervoso central. Levando em consideração que há uma tendência de ampliação do uso clínico deste fármaco e que há poucos trabalhos relacionados aos seus possíveis efeitos comportamentais, cognitivos e motores, os objetivos deste trabalho foram revisar na literatura os seguintes tópicos sobre a vareniclina: uso clínico, mecanismo de ação e receptores, farmacocinética, efeitos colaterais, possível emprego na dependência de drogas e na memória e aprendizado. Para tanto, foi realizado levantamento bibliográfico em periódicos obtidos nas bases de dados PubMed, Scopus e ScienceDirect. Nos trabalhos de diversos autores a vareniclina mostrou-se um fármaco que apresenta efeitos benéficos aos seus usuários, tendo taxa de cessação de fumo maior do que de outros métodos. Segundo o laboratório fabricante, os efeitos colaterais apresentados são possivelmente devidos à abstinência da nicotina e não ao efeito do medicamento em si; ainda assim, esse fármaco pode ser considerado seguro devido seu baixo potencial de abuso.

Palavras-Chave: vareniclina, colinérgico, tabagismo, dependência de drogas, neuromodulador.

ABSTRACT

Varenicline is a synthetic chemical produced from the alkaloid cytisine obtained from the plant *Cytisus Laburnum* L.; it is used for the treatment of smoking and has been widely studied as a drug for the treatment of dependence on various drugs due to its modulation in nicotinic cholinergic receptors of the central nervous system. Taking into consideration that there is a tendency to expand the clinical use of varenicline and that there are few studies related to possible behavioral, cognitive and motor effects, the objectives of this work were to review in the literature the following topics about varenicline: clinical use, mechanism of action and receptors, pharmacokinetics, side effects, possible addiction to drugs, memory and learning. For that a bibliographic survey was carried out in journals obtained from the PubMed, Scopus and ScienceDirect databases. In the studies of several authors, varenicline has been shown to have a beneficial effect on its users, with a higher rate of smoking cessation than other methods. According to the manufacturer laboratory the side effects presented are possibly due to nicotine withdrawal and not to the effect of the drug itself; yet this drug can be considered safe because of its low potential for abuse.

Keywords: varenicline, cholinergic, smoking, drug addiction, neuromodulator.

RESUMEN

La vareniclina es un producto químico sintético producido a partir de la citisina alcaloide de *Cytisus Laburnum* planta L.; Se utiliza para el tratamiento del hábito de fumar y se ha estudiado ampliamente como un medicamento para el tratamiento de la dependencia de varias drogas debido a su modulación de los receptores colinérgicos nicotínicos del sistema nervioso central. Teniendo en cuenta que hay una tendencia a ampliar el uso clínico de este fármaco y que hay pocos estudios relacionados con posibles objetivos, efectos y motores de comportamiento cognitivo fueron revisadas a la siguiente bibliografía sobre temas vareniclina: uso clínico, mecanismo de acción y los receptores, la farmacocinética, efectos secundarios, su posible uso en la drogadicción y la memoria y el aprendizaje. Por lo tanto, se llevó a cabo la literatura en revistas obtenidos en las bases de datos PubMed, Scopus y ScienceDirect. En los trabajos de varios autores vareniclina demostró ser un fármaco que tiene efectos beneficiosos para sus usuarios, y las tasas de abandono más alta de humo que otros métodos. De acuerdo con el laboratorio fabricante presenta efectos secundarios son posiblemente debido a la abstinencia de la nicotina y no el efecto de la droga en sí; sin embargo, este fármaco puede ser considerado seguro debido a su bajo potencial de abuso.

Palabras clave: vareniclina, colinérgicos, el tabaquismo, adicción a las drogas, neuromoduladores.

1 – INTRODUÇÃO

O tabagismo é uma das principais causas de doenças e morte prematura no mundo, estando relacionada com doenças cardiovasculares, respiratórias, reprodutivas e com diversos tipos de câncer (CHELLADURAI; SINGH, 2014). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2013, 21% da população mundial era de fumantes, correspondendo a 1,1 bilhão de pessoas (WHO, 2015). No Brasil, a Pesquisa Nacional de Saúde de 2013 mostrou que 15% da população são usuários de tabaco, sendo a prevalência maior nas regiões rurais do país; o percentual de fumantes cai para 14,7% se considerado apenas o tabaco fumado (IBGE, 2014).

Apesar de ainda ser um hábito muito comum, 80% dos fumantes possuem o desejo de parar de fumar, mas apenas 35% conseguem de fato cessar o hábito e 5% conseguem parar sem ajuda (O'BRIEN, 2006). Um dos principais motivos para que a taxa de cessação do fumo ser tão baixa é que a nicotina, principal substância ativa presente no tabaco, causa sintomas de abstinência muito fortes (ROSE; BEHM, 2004). Há, portanto, uma grande necessidade de desenvolver novos tratamentos para o tabagismo (FAESSEL et al, 2010).

Existem sete tipos de tratamentos farmacológicos para o tabagismo aprovados pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) (KAUR et al, 2009). A maior parte desses tratamentos consiste em produtos que substituem a nicotina liberada pelo cigarro por outra forma de liberação dessa substância (JORENBY et al, 2006). Outros medicamentos utilizados são a bupropiona (antidepressivo atípico da classe dos inibidores da recaptção de norepinefrina e dopamina) e a vareniclina (FAESSEL et al, 2010).

A vareniclina é uma substância química sintética produzida a partir do alcaloide citisina da planta *Cytisus Laburnum L.* utilizada para o tratamento de tabagismo (CRUNELLE et al, 2009; CAHILL; STEAD; LANCASTER, 2011). Essa substância química foi produzida em 1997 e

aprovado pela FDA em 2006 (CAHILL; STEAD; LANCASTER, 2011). A vareniclina é comercializada pela Pfizer em mais de 90 países; nos Estados Unidos recebe o nome de Chantix®, e na União Europeia e no Brasil de Champix® (FAESSEL et al, 2010; LEUNG; PATAFIO; ROSSER, 2011; ERWIN; SLATON, 2014).

Esse medicamento possui uma taxa de cessação de fumo maior do que de outros métodos, como, por exemplo, os de reposição de nicotina (adesivo, goma de nicotina e spray) e outros medicamentos (bupropiona e citisina) (KING et al, 2011).

Atualmente, estão sendo realizados diversos estudos sobre outros possíveis efeitos desse fármaco. Levando em consideração que há uma tendência de ampliação do uso clínico da vareniclina e que há poucos trabalhos relacionados aos seus possíveis efeitos comportamentais, cognitivos e motores, os objetivos deste trabalho foram revisar na literatura os usos e efeitos da atuação da Vareniclina.

2 – MÉTODO

Para a realização deste artigo foi feito um levantamento bibliográfico em periódicos obtidos nas bases de dados PubMed, Scopus e ScienceDirect entre os anos de 1996 e 2016. Para a realização das buscas foram utilizados os seguintes termos: vareniclina, champix, agonista colinérgico nicotínico, vareniclina farmacocinética, vareniclina comportamento. Foram encontrados 6652 artigos relacionados ao tema, e destes foram escolhidos 68. Os critérios de inclusão foram artigos com os seguintes tópicos: uso clínico, mecanismo de ação e receptores, farmacocinética, efeitos colaterais, possível emprego na dependência de drogas e na memória e aprendizado.

3 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

Uso clínico

Para a cessação do fumo, o tratamento com esse medicamento dura 12 semanas. Do primeiro ao terceiro dia o paciente ingere um comprimido de

0,5 mg. Do quarto ao sétimo dia são dois comprimidos de 0,5 mg, um de manhã e um à tarde. Do oitavo dia até o final do tratamento são dois comprimidos de 1,0 mg, um de manhã e um à tarde (PFIZER, 2012). O paciente ainda pode fumar na primeira semana de tratamento, mas deve cessar totalmente o hábito no 8º dia (IIDA et al, 2013).

Os efeitos da vareniclina de cessação do fumo duram entre 40 e 52 semanas após o final do tratamento (CRUNELLE et al, 2009).

Mecanismo de ação e receptores

A vareniclina se liga aos receptores colinérgicos nicotínicos (ARIAS et al, 2015). Esses receptores estão localizados no sistema nervoso central e periférico e são constituídos por cinco subunidades proteicas formando um canal iônico (COE et al, 2005). Existem 17 tipos dessas subunidades ($\alpha 1 - \alpha 10$, $\beta 1 - \beta 4$, γ , δ e ϵ) que se combinam de diversos modos para produzir receptores nicotínicos diferentes (PENG et al, 2013). Apenas as subunidades $\alpha 2 - \alpha 10$ e $\beta 2 - \beta 4$ estão presentes no sistema nervoso central (MILLAR; GOTTI, 2009; PENG et al, 2013).

Os receptores colinérgicos nicotínicos do sistema nervoso central estão amplamente distribuídos e relacionados com diversas condições, como ansiedade, depressão, vício às drogas, epilepsia, dor, esquizofrenia, doença de Alzheimer, doença de Parkinson e Síndrome de Tourette (JENSEN et al, 2005).

A vareniclina possui alta afinidade por três tipos de receptores colinérgicos nicotínicos: $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 3\beta 4$ e $\alpha 7$ (ROLLEMA et al, 2010). Ela atua como agonista parcial dos receptores $\alpha 4\beta 2$ e $\alpha 3\beta 4$ e como um agonista total dos receptores $\alpha 7$ (CRUNELLE et al, 2009).

Por ser um agonista parcial, essa substância química atua de duas maneiras para exercer seu efeito terapêutico: 1) ela se liga aos receptores colinérgicos nicotínicos ativando-os, o que acarreta liberação de dopamina, promovendo os mesmos efeitos da nicotina, porém em intensidade muito menor, sem os efeitos de abstinência (efeito agonista); 2) ela impede a nicotina exógena de se ligar aos receptores

colinérgicos nicotínicos, bloqueando os efeitos reforçadores do seu uso contínuo (efeito antagonista) (JORENBY et al, 2006; IIDA et al, 2013).

Estudos realizados por Arias et al (2015) mostraram que a vareniclina é mais potente na sua ação antagonista do que agonista. Essa substância foi capaz de ativar cerca de 2% dos receptores $\alpha 4\beta 2$ e $\alpha 3\beta 4$, e 0,05% dos receptores $\alpha 7$, enquanto inibiu de 42 a 56% dos receptores $\alpha 4\beta 2$, 16% do $\alpha 7$ e 11% do $\alpha 3\beta 4$.

O receptor $\alpha 4\beta 2$ possui duas conformações: uma com três subunidades $\alpha 4$ e duas $\beta 2$, conformação de menor afinidade com a nicotina, ou outra com duas subunidades $\alpha 4$ e três $\beta 2$, conformação de maior afinidade com a nicotina (PENG et al 2013).

Picciotto e Kenny (2013), trabalhando com camundongos knockout, mostraram que as subunidades $\alpha 4$ e $\beta 2$ estão relacionadas com os efeitos reforçadores da nicotina. A subunidade $\alpha 4$ é necessária para a sensibilização, reforço e tolerância aos efeitos da nicotina, enquanto a subunidade $\beta 2$ é indispensável para o desenvolvimento da dependência ao tabaco (FOULDS et al, 2006b). A interação da nicotina com esses receptores do sistema de recompensa do sistema nervoso central (sistema mesolímbico-mesocortical) aumenta os níveis sinápticos de dopamina, produzindo o efeito de prazer (ARIAS et al, 2015).

O receptor $\alpha 4\beta 2$ é alvo de desenvolvimento de terapias para o vício ao tabaco devido a sua localização nos terminais pré-sinápticos de neurônios do corpo estriado e ao seu papel na modulação da liberação de dopamina (SALMINEN et al, 2004). Esse receptor também tem papel importante na modulação do humor e dos sintomas de depressão, dois fatores importantes no vício ao tabaco (PENG et al, 2013).

A vareniclina possui maior afinidade pelo receptor $\alpha 4\beta 2$ do que pelos demais. Essa afinidade pode ser atribuída pelo maior número de ligações de hidrogênio na subunidade $\alpha 4$ quando comparada com as outras subunidades

(ARIAS et al, 2015).

A ativação do receptor $\alpha 7$ no núcleo accumbens está relacionada com a diminuição da motivação da autoadministração de nicotina (PENG et al, 2013). Esse receptor localizado na área tegmental ventral regula a ação da nicotina exógena nas vias dopaminérgicas do núcleo accumbens (KAUR et al, 2009). Os efeitos do fármaco nesse receptor estão relacionados com sua dessensibilização (ROLLEMA et al, 2014).

Existem evidências de que a vareniclina possa atuar em outros tipos de receptores colinérgicos nicotínicos. Assim, estudos realizados por Arias et al (2015) revelaram que esta substância química também atua como agonista total dos receptores $\alpha 4\beta 4$. Salas, Pieri e De Biasil (2004), em estudos com camundongos knockout, mostraram que a subunidade $\beta 4$ possui papel importante nos sintomas de abstinência da nicotina.

Bordia et al (2012) mostraram que os receptores $\alpha 6\beta 2$, bem como os $\alpha 4\beta 2$ também estão presentes no sistema dopaminérgico e que possuem papel importante na mediação do vício à nicotina. As evidências vieram de estudos em camundongo knockout para as subunidades $\alpha 4$, $\alpha 6$ e/ou $\beta 2$, que não fizeram a autoadministração da nicotina. Quando essas subunidades foram expressas, esses animais passaram a fazer a autoadministração da nicotina. Nesse mesmo trabalho os autores mostraram que a vareniclina se ligou ao receptor $\alpha 6\beta 2$ da mesma forma que se ligou ao receptor $\alpha 4\beta 2$ do corpo estriado. Contudo, são necessários mais estudos para comprovar se a vareniclina, de fato, possui efeito nesse receptor.

Farmacocinética

A vareniclina administrada oralmente é completamente absorvida pelo trato gastrointestinal e possui biodisponibilidade muito alta (>90%), independente da administração junto com alimentos (FAESSEL et al, 2010). Esse medicamento tem a sua concentração máxima no plasma sanguíneo em 3 a 4 horas após a administração (FAESSEL et al, 2008).

Esse medicamento possui baixa capacidade de se ligar às proteínas do plasma sanguíneo. Estudos in vitro mostraram que a fração de vareniclina que não se ligou às proteínas plasmáticas humanas foi de cerca de 80%, a uma concentração de 100 ng/mL de vareniclina, e que se distribui de forma igual entre o sangue e o plasma (FAESSEL et al, 2010).

FAESSEL et al (2006 a e b) mostraram que o tempo médio deste fármaco no plasma variou de 14,4 a 20,1 horas, após única dose, e de 23,8 a 33,0 horas, após doses múltiplas. Depois de atingir a concentração máxima no plasma, a concentração de vareniclina decaiu de forma bifásica, com tempo médio de 24 horas, independente da dose administrada (FAESSEL et al 2010).

Essa substância química possui rápida distribuição pelos tecidos do corpo e atravessa facilmente a barreira hematoencefálica (ROLLEMA et al, 2010). Ainda não se sabe se ela é excretada no leite materno (KAUR et al, 2009). Esse medicamento é considerado de baixo potencial de abuso (STEINBERG et al, 2010).

A vareniclina sofre pouca biotransformação, ocorrendo apenas no rim, e não no fígado, como a maioria dos medicamentos. Cerca de 90% da vareniclina é excretada pelo rim em sua forma intacta e apenas 1% é excretada pelas fezes (FAESSEL et al, 2010). Apesar de pouco biotransformado, esse medicamento possui cinco metabólitos encontrados em seres humanos: N-glicosil vareniclina, vareniclina N-carbamoil glicuronide, N-formilvareniclina, hidroxivareniclina e metabólito lactâmico putativo. Em outras espécies animais, além dos mesmos cinco metabólitos encontrados no homem, há a presença de um aminoácido, derivado do metabólito lactâmico putativo (OBACH et al, 2006).

Todos os metabólitos são derivados de reações com cadeias alicíclicas de nitrogênio. Os metabólitos N-glicosil vareniclina, vareniclina N-carbamoil glicuronide e N-formilvareniclina são encontrados na forma conjugada, devido à natureza nucleofílica do nitrogênio. Ainda não se tem conhecimento sobre as enzimas envolvidas

nas reações químicas que promovem a formação desses metabólitos (FAESSEL et al, 2010).

Obach et al (2006) mostraram que apenas dois metabólitos da vareniclina podem ser encontrados nas fezes, o hidroxivareniclina e o vareniclina N-carbamoil glicuronide, em quantidade muito baixa, cerca de 3 a 4% do total.

A eliminação renal da vareniclina ocorre principalmente pela filtração glomerular e pela secreção tubular, possivelmente via transportador de cátions orgânicos (PFIZER, 2008).

Efeitos colaterais

O principal efeito colateral desse medicamento é a náusea, relatado por 16% dos pacientes. Outros efeitos relatados são: dor de cabeça, insônia, distúrbios no sono, constipação, flatulência e vômito (GARRISON; DUGAN, 2009; PFIZER, 2012). Leung, Patafio e Rosser (2011) mostraram que o uso de 1 mg/kg de vareniclina duas vezes ao dia durante um período superior a seis semanas está associado a efeitos gastrointestinais, sendo náusea, constipação e flatulência os de maior prevalência.

Os estudos clínicos iniciais não mostraram mudanças de humor nem efeitos no comportamento dos pacientes. Apesar disso, alguns anos após a aprovação do medicamento pela FDA, foram acrescentados avisos de efeitos neuropsiquiátricos adversos na bula do medicamento. Esses avisos foram baseados em uma série de relatos de casos de depressão, pensamento suicida, psicose, hostilidade e comportamento anormal em pacientes (KUEHN, 2008). Segundo o laboratório fabricante (PFIZER, 2012), esses sintomas são possivelmente devidos à abstinência da nicotina e não ao efeito do medicamento em si.

Além dos efeitos adversos já citados, este medicamento pode ainda agravar distúrbios psiquiátricos já existentes, como esquizofrenia e transtorno bipolar (FREEDMAN, 2007).

A vareniclina também pode estar associada a efeitos adversos cardiovasculares, embora isso não seja unanimidade entre os pesquisadores.

Uma revisão da literatura feita por Singh et al (2011) mostrou que o uso de vareniclina por fumantes causa aumento de 72% na chance desses indivíduos apresentarem um efeito colateral cardíaco sério. Já Prochaska et al (2012) alegaram que os efeitos cardiovasculares pelo uso da vareniclina são pequenos e clinicamente irrelevantes. Ainda, foram relatados infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral, isquemia e hemorragia (SINGH et al, 2011; SVANSTROM; PASTERNAK; HVIID, 2012).

Um estudo clínico randomizado feito por Rigotti et al (2010) examinou a segurança do uso deste medicamento em pacientes com doenças cardiovasculares estáveis. Os resultados encontrados foram de taxas maiores de infarto do miocárdio não-fatal, revascularização coronária e doenças vasculares periféricas nos pacientes que receberam vareniclina, quando comparado ao grupo placebo.

Há três hipóteses sobre o mecanismo de ação do fármaco nas doenças cardiovasculares: 1) através do receptor $\alpha 7$ na modulação da transmissão parassimpática que vai do tronco encefálico para o coração (SINGH, 2011); 2) por meio de um efeito trombótico semelhante ao da nicotina (SINGH, 2011); 3) pela liberação de catecolaminas (SVANSTROM; PASTERNAK; HVIID, 2012).

A vareniclina possui a capacidade de alterar o funcionamento normal das células beta do pâncreas, acarretando distúrbios na secreção de insulina e no controle glicêmico. Woynillowicz et al (2012) evidenciaram essa alteração em células beta de pâncreas de ratos através de estudos da atividade enzimática da cadeia de transporte de elétrons mitocondrial e do estresse oxidativo.

Dependência de drogas

A dependência de drogas é uma questão séria de saúde pública no mundo e que acarreta em problemas sociais, econômicos e médicos. Atualmente, existem poucas farmacoterapias eficazes para os diferentes tipos de dependência, como, por exemplo, à nicotina, o que faz com que novas pesquisas sejam necessárias nessa área

(CRUNELLE et al, 2010).

A vareniclina, além de ser empregada para o tratamento da dependência de nicotina, vem sendo bastante estudada como medicamento para o tratamento da dependência de diversas drogas, como álcool, opioides, cocaína e anfetamina, devido a sua modulação em receptores colinérgicos nicotínicos do sistema nervoso central, podendo ter diferentes efeitos na atividade dopaminérgica e em outros sistemas de neurotransmissores (PLEBANI et al, 2011).

Por ser um agonista parcial em receptores colinérgicos nicotínicos, essa substância não consegue atingir a resposta agonista máxima nesses receptores, fazendo com que não possua potencial de abuso (MCCOLL, 2008). Essa propriedade faz da vareniclina um medicamento adequado para o tratamento da dependência de drogas (CRUNELLE et al, 2010).

A vareniclina estimula a liberação de dopamina no estriado dorsal e no núcleo accumbens, regiões importantes do centro de recompensa cerebral, mas em quantidade menor (cerca de 60%) do que o estímulo da nicotina (COE et al, 2005; ROLLEMA et al, 2007; FAESSEL et al, 2010).

Esse medicamento também aumenta a disponibilidade dos receptores D2 e D3 (CRUNELLE et al, 2009), os quais, quando em número reduzido, aumentam o risco de desenvolvimento de vício de drogas (NADER et al, 2006). Estudo realizado por Crunelle et al (2009) mostrou que ratos tratados com 2 mg/kg de vareniclina, via subcutânea, por 14 dias tiveram aumento do número de receptores D2 e D3 do corpo estriado dorsal.

- Álcool

Muitos dependentes de álcool também são fumantes (80-85%). Assim, o uso de um único agente que seja capaz de tratar as duas condições é bastante desejável, pois reduz o custo para o paciente, bem como a quantidade de comprimidos ingeridos, aumentando a probabilidade de adesão ao tratamento (ERWIN; SLATON, 2014).

A vareniclina está sendo amplamente estudada desde 2007 para testar seus efeitos benéficos no combate à dependência de álcool (CHATTERJEE et al, 2011; ERWIN; SLATON, 2014). Steensland et al (2007) foram os primeiros a demonstrar que a vareniclina reduziu o consumo de álcool em ratos que possuíam alto nível de consumo de etanol.

Estudos mais recentes feitos em ratos por Ericson et al (2009) mostraram evidências neuroquímicas de que a vareniclina é capaz de modular os efeitos do etanol no sistema de recompensa cerebral. Nesses estudos, a administração aguda de vareniclina inibiu a liberação aguda de dopamina induzida pelo álcool e, após cinco dias de tratamento, inibiu a liberação de dopamina no núcleo accumbens provenientes da coadministração de nicotina e etanol (ERICSON 2009).

O mecanismo de ação pela qual esse medicamento atua na dependência do álcool ainda não está claro; a teoria é de que esse medicamento diminui a liberação de dopamina no núcleo accumbens, região do sistema nervoso central que regula os efeitos recompensadores da ingestão do álcool (CRUNELLE et al, 2009; MITCHELL et al 2012). Também não se sabe ao certo quais são os receptores colinérgicos nicotínicos envolvidos, mas devido a alta seletividade de substâncias antagonistas aos receptores $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 3\beta 2$ e $\alpha 7$ parece que são estes os receptores envolvidos com a dependência de álcool (KUZMIN, 2006).

- Opioides

Estudos recentes sugerem que os receptores colinérgicos nicotínicos também desempenham papel importante na dependência de opioides, o que faz com que sejam alvos de terapias farmacológicas para a desintoxicação (HADJICONSTANTINO; NEFF, 2011; HOOTEN; WARNER, 2015).

Ainda não se sabe quais são os efeitos da vareniclina na abstinência de opioides e qual a viabilidade do seu uso para o tratamento da dependência de opioides (BIALA; STANIAK; BUDZYNSKA, 2010). Dados preliminares de

Hooten e Werner (2015) mostraram que os sintomas de abstinência de opioides diminuíram em pacientes que receberam vareniclina quando comparados com o grupo placebo. Esses indivíduos também não apresentaram nenhum efeito colateral do medicamento, incluindo náusea, dor e depressão.

- Cocaína

O sistema colinérgico também está relacionado com a dependência de cocaína. Essa droga atua nos receptores colinérgicos nicotínicos e muscarínicos de forma direta ou indireta, através dos receptores dopaminérgicos D1 (PLEBANI et al, 2012). Existem poucos estudos sobre os efeitos da vareniclina no uso abusivo de cocaína e os resultados obtidos são inconclusivos (MELLO et al, 2014).

Plebani et al (2012) trabalhando com usuários de cocaína mostraram que a administração crônica da vareniclina foi capaz de diminuir o uso de cocaína por esses indivíduos. Em macacos, estudos feitos com doses baixas de vareniclina (0,03 e 0,1 mg/kg) apontaram que essa substância não causou efeito sobre a autoadministração de cocaína (GOULD et al, 2011). Já em ratos, a administração subcutânea de 2,0 mg/kg de vareniclina diminuiu a autoadministração de cocaína e, em estudos de reintegração, altas doses de vareniclina aumentaram o comportamento de busca pela cocaína e baixas doses diminuíram esse comportamento (GUILLEM; PEOPLES, 2010).

- Anfetaminas

A vareniclina também vem sendo testada como terapia na dependência de anfetaminas. O uso abusivo de metanfetamina, um tipo de anfetamina, é um problema sério que causa um grande impacto na saúde pública (ZORIK et al, 2009). Estudos feitos por Verrico et al (2014) mostraram que o tratamento com 2 mg de vareniclina foi capaz de reduzir os efeitos subjetivos positivos da metanfetamina em usuários dessa droga. Esse efeito possivelmente ocorreu pelo aumento da dopamina mesolímbica através do efeito antagonista da vareniclina em receptores colinérgicos nicotínicos (ZORIK et al

2009).

Brensilver et al (2013) acharam resultados semelhantes em seu estudo clínico utilizando 2 mg de vareniclina por 8 semanas em voluntários usuários de metanfetamina. O resultado foi de uma melhora na retenção e nas taxas de abstinência da droga.

Estudos feitos por Pittinger et al (2016) em ratas que receberam tanto metanfetamina quanto solução salina autoadministradas, por via intravenosa, em câmara de condicionamento mostraram que a vareniclina (1 e 3 mg/kg) foi capaz de reduzir a resposta de apertar a alavanca da câmara para receber a droga. Porém esse mesmo estudo mostrou que a vareniclina (0,3 e 1 mg/kg) aumentou a resposta de apertar a alavanca da câmara de condicionamento durante fase de reintegração da metanfetamina, o que, segundo os autores, indica que esse medicamento estimula comportamentos relacionados com a recaída da dependência.

Memória e aprendizado

O sistema colinérgico desempenha papel muito relevante na memória e na cognição, tanto em indivíduos saudáveis, quanto em indivíduos doentes (LANGE-ASSCHENFELDT, 2016). Os receptores colinérgicos nicotínicos estão presentes em grande quantidade nos neurônios GABAérgicos do hipocampo e do córtex pré-frontal, regiões muito importantes para o aprendizado e a memória (SON; WINZER-SERHAN, 2008; DUBOIS et al, 2013). O GABA é o principal neurotransmissor inibitório do sistema nervoso central e possui papel fundamental na regulação das atividades cognitivas (COLOM et al, 2005).

Alguns subtipos de receptores colinérgicos nicotínicos podem ser alvos terapêuticos para diversas enfermidades que acometem o sistema nervoso central, como doença de Alzheimer, esquizofrenia, depressão, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e perda de memória associada à idade (LANGE-ASSCHENFELDT, 2016).

Os receptores nicotínicos $\alpha 4\beta 2$ estão expressos nos corpos celulares de neurônios

dopaminérgicos e nos terminais nervosos de neurônios GABAérgicos, enquanto os receptores $\alpha 7$ estão expressos nos corpos celulares de neurônios GABAérgicos e nos terminais neuronais glutamatérgicos (GOTTI; ZOLI; CLEMENTI, 2006). Esses dois subtipos estão ainda presentes no giro denteado e no hipocampo, regiões do cérebro fundamentais para o processamento de novas informações e consolidação da memória (HURST; ROLLEMA; BERTRAND, 2013).

Diversos estudos vêm sendo desenvolvidos com substâncias que se ligam aos receptores $\alpha 4\beta 2$ e os resultados são de uma melhora na cognição (ROLLEMA, 2009). Lippiello et al (1996) administraram um agonista seletivo desse receptor, o RJR-2403, em ratos e camundongos e observaram que esses animais tiveram melhora significativa na memória no teste da esQUIVA passiva.

A nicotina é capaz de aumentar a liberação de GABA através da ativação pré-sináptica dos receptores colinérgicos nicotínicos, em especial o receptor $\alpha 4\beta 2$ e o $\alpha 7$ (LOUGHEAD et al, 2010). Ela também é capaz de reverter o comprometimento da memória e da atenção causados pela abstinência do fumo (PATTERSON et al, 2010).

A vareniclina, por ser estruturalmente semelhante à nicotina e por ativar as mesmas regiões cerebrais, compartilha esses efeitos, também melhorando os processos cognitivos (KING et al, 2011). Estudos pré-clínicos realizados por Patterson et al (2009) mostraram que esse medicamento foi capaz de melhorar a atenção e a memória de trabalho de pacientes com apenas três dias de abstinência de nicotina.

O mecanismo pelo qual a vareniclina atua na memória/aprendizado ainda não está claro, mas a hipótese é de que esses efeitos estão relacionados com a liberação de neurotransmissores pré-sinápticos, incluindo o GABA (LOUGHEAD et al, 2010; ROLLEMA 2011).

Estudos realizados por Dubois et al (2013) em ratos mostraram que esse fármaco aumenta a liberação de GABA no hipocampo e no córtex

pré-frontal, além de alterar a liberação de outros neurotransmissores, como a acetilcolina e a dopamina, alterando o humor e processos cognitivos.

Lange-Asschenfeldt et al (2016) apontaram que a vareniclina foi capaz de aumentar a expressão das proteínas $\alpha 4$ e $\beta 2$ em células neurais do neocórtex e do hipocampo de camundongos saudáveis.

Diversos estudos em animais também apontaram os efeitos pró-cognitivos desse medicamento em modelos para doenças neuropsiquiátricas (LANGE-ASSCHENFELDT et al, 2016). A administração aguda desse medicamento foi capaz de melhorar o desempenho de ratos em teste de atenção com condições de distração (simulação do TDAH) e no teste de reconhecimento de objetos (ROLLEMA et al, 2009). Estudo clínico duplo cego realizado por Shim et al (2012) mostrou que o tratamento conjunto de vareniclina e medicamentos antipsicóticos foi capaz de melhorar as funções cognitivas de pacientes com esQUIZOFRENIA.

4 - CONCLUSÃO

Na presente revisão sobre a vareniclina, os trabalhos mostraram que o fármaco apresenta efeitos benéficos aos seus usuários, tendo taxa de cessação de fumo maior do que de outros métodos, como, por exemplo, adesivo, goma de nicotina e spray. Ainda, segundo o laboratório fabricante, os efeitos colaterais apresentados são possivelmente devidos à abstinência da nicotina e não ao efeito do medicamento em si, e pode ser considerada segura, pois apresenta baixo potencial de abuso.

Além disso, estudos sobre o uso deste medicamento para usuários de drogas de abuso têm mostrado efeitos úteis para o tratamento destes pacientes, visto que a vareniclina estimula a liberação de dopamina em regiões importantes do centro de recompensa cerebral. Ao mesmo tempo em que, a administração da vareniclina foi capaz de melhorar o desempenho cognitivo tanto em animais quanto em seres humanos.

5 - AGRADECIMENTO

À FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, número do processo 2015/05049-3), ao CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) e a CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior).

6 - REFERÊNCIAS

ARIAS, H.R.; FEUERBACH, D.; TARGOWSKA-DUDA, K.; KACZOR, A.A.; POSO, A.; JOZWIAK, K. Pharmacological and molecular studies on the interaction of varenicline with different nicotinic acetylcholine receptor subtypes. Potential mechanism underlying partial agonism at human $\alpha 4\beta 2$ and $\alpha 3\beta 4$ subtypes. *Biochimica et Biophysica Acta*, n.1848, p.731–741, 2015.

BIALA, G.; STANIAK, N.; BUDZYNSKA, B. Effects of varenicline and mecamylamine on the acquisition, expression, and reinstatement of nicotine-conditioned place preference by drug priming in rats. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, v. 381, p.361–370, 2010.

BORDIA, T.; HRACHOVA, M.; CHIN, M.; MCINTOSH, M.; QUIK, M. Varenicline is a potent partial agonist at $\alpha 6\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptors in rat and monkey striatum. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v.342, n.2, p.327–334, 2012.

BRENSILVER, M; HEINZERLING, K.G.; SWANSON, A.N.; TELESCA, D.; FURST, B.A.; SHOPTAW, S.J. Cigarette smoking as a target for potentiating outcomes for methamphetamine abuse treatment. *Drug and Alcohol Review*, v.32, p.96–99, 2013.

CAHILL, K.; STEAD, L.F.; LANCASTER, T.; Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation (Review). The Cochrane Collaboration. 2011.

CHATTERJEE, S.; STEENSLAND, P.; SIMMS, J.A. Partial agonist of the $\alpha 3\beta 4$ neuronal nicotinic acetylcholine receptor reduces ethanol consumption and seeking in rats. *Neuropsychopharmacology*, v. 36, p. 603–615, 2011.

CHELLADURAI, Y.; SINGH, S. Varenicline and cardiovascular adverse events: a perspective review. *Therapeutic Advances in Drug Safety*, v.5, n.4, p.167-172, 2014.

COE, J.W; BROOKS, P.R.; VETELINO, M.G.; WIRTZ, M.C.; ARNOLD, E.P.; HUANG, J.; SANDS, S.B.; DAVIS, T.I.; LEBEL, L.A.; FOX, C.B.; SHRIKHANDE, A.; HEYM, J.H.; SCHAEFFER, E.; ROLLEMA, H.; LU, Y.; MANSBACH, R.S.; CHAMBERS, L.K.; ROVETTI, C.C.; SCHULZ, D.W.; TINGLEY III, F.W.; O'NEILL, B.T. Varenicline: an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptor partial agonist for smoking cessation. *Journal of Medicine Chemistry*, v. 48, p. 3474-3477, 2005.

COLOM, L.V.; CASTANEDA, M.T.; REYNA, T.; HERNANDEZ, S. GARRIDO-SANABRIA, E. Characterization of medial septal glutamatergic neurons and their projection to the hippocampus. *Synapse*, v. 58, p. 151-164, 2005.

CRUNELLE, C.L.; MILLER, M.L.; BRUIN, K.; BRINK, W.; BOOIJ, J. Varenicline increases striatal dopamine D2/3 receptor binding in rats. *Addiction Biology*, v.14, p.500-502, 2009.

CRUNELLE, C.L.; MILLER, M.L.; BOOIJ, J.; BRINK, W.V.D. The nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline and the treatment of drug dependence: A review. *European Neuropsychopharmacology*, v.20, p.69-79, 2010.

DUBOIS, D.W.; DAMBORSKY, J.C.; FINCHER, A.S.; FREY, G.D.; WINZER-SERHAN, U.H. Varenicline and nicotine enhance GABAergic synaptic transmission in rat CA1 hippocampal and medial septum/diagonal band neurons. *Life Science*, v.92, p.337-344, 2013.

ERICSON, M.; LÖF, E.; STOMBERG, R.; SÖDERPALM, B. The smoking cessation medication varenicline attenuates alcohol and nicotine interactions in the rat mesolimbic dopamine system. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v.329, n.1, p.225-230, 2009.

ERWIN, B.L.; SLATON, R.M. Varenicline in the treatment of alcohol use disorders. *Annals of*

Pharmacotherapy, 2014.

FAESSEL, H.M.; SMITH, B.J.; GIBBS, M.A.; GOBEY, J.S.; CLARK, D.J.; BURSTEIN, A.H. Single-dose pharmacokinetics of varenicline, a selective nicotinic receptor partial agonist, in healthy smokers and nonsmokers. *Journal of Clinic Pharmacology*, v.46, n. 9, p. 991-998, 2006a.

FAESSEL, H.M.; GIBBS, M.A.; CLARK, D.J.; ROHRBACHER, K.; STOLAR, M.; BURSTEIN, A.H. Multiple-dose pharmacokinetics of the selective nicotinic receptor partial agonist, varenicline, in healthy smokers. *Journal of Clinic Pharmacology*, v.46, n.12, p.1439-1448, 2006b.

FAESSEL, H.M.; BURSTEIN, A.H.; TROUTMAN, M.D. Lack of a pharmacokinetic interaction between a new smoking cessation therapy, varenicline, and digoxin in adult smokers. *Europe Journal of Clinic Pharmacology*, v. 64, p. 1101-1109, 2008.

FAESSEL, H.M.; OBACH, R.S.; ROLLEMA, H.; RAVVA, P.; WILLIAMS, K.E.; BURSTEIN, A.H. A review of the clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of varenicline for smoking cessation. *Clinical Pharmacokinetics*, v. 49, n. 12, p. 799-816, 2010.

FOULDS, J. The neurobiological basis for partial agonist treatment of nicotine dependence: varenicline. *Journal of Clinical Practice*, v. 60, n. 5, p. 571-576, 2006b.

FREEDMAN, R. Exacerbation of schizophrenia by varenicline. *American Journal of Psychiatry*, v. 164, p. 1269, 2007.

GARRISON, G.D.; DUGAN, S.E. Varenicline: a first-line treatment option for smoking cessation. *Clinical Therapeutics*, v. 31, n. 3, 2009.

GOTTI, C.; ZOLI, M.; CLEMENTI, F. Brain nicotinic acetylcholine receptors: Native subtypes and their relevance. *Trends in Pharmacological Sciences*, v.27, n.9, p.482-491, 2006.

GOULD, R.W.; CZOTY, P.W.; NADER, S.H.; NADER, M.A. Effects of varenicline on the

reinforcing and discriminative stimulus effects of cocaine in rhesus monkeys. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v.339, n.2, p.678-686, 2011.

GUILLEM, K.; PEOPLES, L.L. Varenicline effects on cocaine self-administration and reinstatement behavior. *Behavior Pharmacology*, v.21, n.2, p.96-103, 2010.

HADJICONSTANTINO, M.; NEFF, N.H. Nicotine and endogenous opioids: neurochemical and pharmacological evidence. *Neuropharmacology*, v.60, p.1209-1220, 2011.

HOOTEN, W.M.; WARNER, D.O. Varenicline for opioid withdrawal in patients with chronic pain: A randomized, single-blinded, placebo controlled pilot trial. *Addictive Behaviors*, v, 42, p.69-72, 2015.

HURST, R.; ROLLEMA, H.; BERTRAND, D. Nicotinic acetylcholine receptors: from basic science to therapeutics. *Pharmacology & Therapeutics*, v.137, n.1, p.22-54, 2013.

IIDA, M.; IIDA, H.; TAKENAKA, M.; TANABE, K.; IWATA, K. Preventive effect of varenicline on impairment of endothelial function in cerebral vessels induced by acute smoking in rats. *Journal of Anesthesia*, v. 26, p.928-931, 2012.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Pesquisa Nacional de Saúde 2013. Rio de Janeiro, 2014. 181 p.

JENSEN, A.A.; FRØLUND, B.; LILJEFORS, T.; KROGSGAARD-LARSEN, P. Neuronal nicotinic acetylcholine receptors: structural revelations, target identifications, and therapeutic inspirations. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 48, n.15, p. 4707-4745, 2005.

JORENBY, D.E.; HAYS, J.T.; RIGOTTI, N.A.; AZOULAY, S.; WATSKY, E.J.; WILLIAMS, K.E.; BILLING, C.B.; GONG, J.; REEVES, K.R. Efficacy of varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *Journal of American Medical Association*, v.296, n.1, p.56-63, 2006.

KAUR, K.; KAUSHAL, S.; CHOPRA, S.C.

- Varenicline for smoking cessation: a review of the literature. *Current Therapeutic Research*, v. 70, n. 1, p. 35-54, 2009.
- KING, J.; HUANG, W.; CHEN, W.; HEFFERNAN, M.; SHIELDS, J.; RANE, P.; BIRCHER, R.; DIFRANZA, J.R. A comparison of brain and behavioral effects of varenicline and nicotine in rats. *Behavioral Brain Research*, v.223, p.42-47, 2011.
- KUEHN, B.M.; FDA warns of adverse events linked to smoking cessation drug and antiepileptics. *Journal of American Medical Association*, v. 299, n. 10, p. 1121-1122, 2008.
- KUZMIN, A.; JERLHAG, E.; LILJEQUIST, S.; ENGEL, J. Effects of subunit selective nACh receptors on operant ethanol self-administration and relapse-like ethanol drinking behavior. *Psychopharmacology*, v.203, p.99-108, 2009.
- LANGE-ASSCHENFELDT, C.; SCHÄBLE, S.; SUVORAVA, T.; FAHIM, E.G.; BISHA, M.; STERMANN, T.; HENNING, U.; KOJDA, G. Effects of varenicline on alpha4-containing nicotinic acetylcholine receptor expression and cognitive performance in mice. *Neuropharmacology*, v.107, p.100-110, 2016.
- LEUNG, L.K.; PATAFIO, F.M.; ROSSER, W.W. Gastrointestinal adverse effects of varenicline at maintenance dose: a meta-analysis. *BMC Clinical Pharmacology*, v. 11, n.15, p.1-8, 2011.
- LIPPIELLO, P.M.; BENCHERIF, M.; GRAY, J.A.; PETERS, S.; GRIGORYAN, G.; HODGES, H.; COLLINS, A.C. RJR-2403: a nicotinic agonist with CNS selectivity II. In vivo characterization. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v.279, n.3, p.1422-1429, 1996.
- LOUGHEAD, J.; RAY, R.; WILEYTO, E.P.; RUPAREL, K. SANBORN, P.; SIEGEL, S.; GUR, R.C.; LERMAN, C. Effects of the $\alpha 4\beta 2$ partial agonist varenicline on brain activity and working memory in abstinent smokers. *Biological Psychiatry*, v. 67, p. 715-721, 2010.
- MCCOLL, S.L.; BURSTEIN, A.H.; REEVES, K.R.; BILING JR, C.B.; STOLAR, M.; SELLERS, E.M. Human abuse liability of the smoking cessation drug varenicline in smokers and nonsmokers. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, n.83, p.607-614, 2008.
- MELLO, N.K.; FIVEL, P.A.; KOHUT, S.J.; CARROLL, F.I. Effects of chronic varenicline treatment on nicotine, cocaine, and concurrent nicotine+cocaine self-administration. *Neuropsychopharmacology*, v.39, p.1222-1231, 2014.
- MILLAR, N.S.; GOTTI, C. Diversity of vertebrate nicotinic acetylcholine receptors. *Neuropharmacology*, v. 56, p. 237-246, 2009.
- MITCHELL, J.M.; TEAGUE, C.H.; KAYSER A.S.; BARTLETT, S.E.; FIELDS H.L. Varenicline decreases alcohol consumption in heavydrinking smokers. *Psychopharmacology*, v. 223, p. 299-306, 2012.
- NADER, M.A.; MORGAN, D.; GAGE, H.D.; NADER, S.H.; CALHOUNI, T.L.; BUCHHEIMER, N.; EHRENKAUFER, R.; MACH, R.H. PET imaging of dopamine D2 receptors during chronic cocaine self-administration in monkeys. *Nature Neuroscience*, v.9, n.8, p.1050-1056, 2006.
- OBACH, R.S.; REED-HAGEN, A.E.; KRUEGER, S.S.; OBACH, B.J.; O'CONNELL, T.N.; ZANDI, K.S.; MILLER, S.; COE, J.W. Metabolism and disposition of varenicline, a selective $\alpha 4\beta 2$ acetylcholine receptor partial agonist, in vivo and in vitro. *Drug Metabolism and Disposition*, v.34, n.1, p.121-130, 2006.
- O'BRIEN, C.P. Drug addiction and drug abuse. In: BRUNTON, L.L.; LAZO, J.S.; PARKER, K.L. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. New York: McGraw Hill, 2006.
- PATTERSON, F.; JEPSON, C.; STRASSER, A.A.; LOUGHEAD, J.; PERKINS, K. A.; GUR, R.C.; FREY, J.M.; SIEGEL, S.; LERMAN, C. Varenicline improves mood and cognition during smoking abstinence. *Biological Psychiatry*, v. 65, p. 144-149, 2009.
- PATTERSON, F.; JEPSON, C.; LOUGHEAD, J.; PERKINS, K.; STRASSER, A.A.; SIEGEL, S. Working memory deficits predict short-term smoking resumption following brief abstinence. *Drug and Alcohol Depend*, v. 106, p. 61- 64, 2010.

- PENG, C.; STOKES, C.; MINEUR, Y.S.; PICCIOTTO, M.R.; TIAN, C.; EIBL, C.; TOMASSOLI, I.; GUENDISCH, D.; PAPKE, R.L. Differential modulation of brain nicotinic acetylcholine receptor function by cytisine, varenicline, and two novel bispidine compounds: emergent properties of a hybrid molecules. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, v.347, p. 424-437, 2013.
- PFIZER. Chantix. New York, 2008.
- PFIZER. Medication Guideline. New York, 2012.
- PICCIOTTO, M.R.; KENNY, P.J. Molecular mechanisms underlying behaviors related to nicotine addiction. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v.3, n.1, p.1-12, 2013.
- PITTENGER, S.T.; BARRETT, S.T.; CHOU, S.; BEVINS, R.A. The effects of varenicline on methamphetamine self-administration and drug-primed reinstatement in female rats. *Behavioural Brain Research*, v.300, p.150-159, 2016.
- PLEBANI, J.G.; LYNCH, K.G.; YU, Q.; PETTINATI, H.M.; O'BRIEN, C.P.; KAMPMAN, K.M. Results of an initial clinical trial of varenicline for the treatment of cocaine dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, v.121, p.163-166, 2012.
- PROCHASKA, J.J.; HILTON, J.F. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation: systematic review and meta-analysis. *British Medical Journal*, 2012. Disponível em: <<http://www.bmj.com/content/344/bmj.e2856>>. Acesso em: 22 jun. 2016.
- RIGOTTI, N.A.; PIPE, A.L.; BENOWITZ, N.L.; ARTEAGA, C.; GARZA, D.; TONSTAD, S. Efficacy and safety of varenicline for smoking cessation in patients with cardiovascular disease: a randomized trial. *Circulation*, v.121, p.221-229, 2010.
- ROLLEMA, H.; CHAMBERS, L.K.; COE, J.W.; GLOWA, J.; HURST, R.S.; LEBEL, L.A.; LU, Y.; MANSBACH, R.S.; MATHER, R.J.; ROVETTI, C.C.; SANDS, S.B.; SCHAEFFER, E.; SCHULZ, D.W.; TINGLEY III, F.D.; WILLIAMS, K.E. Pharmacological profile of the $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist varenicline, an effective smoking cessation aid. *Neuropharmacology*, v. 52, p. 985-994, 2007.
- ROLLEMA, H.; HAJÓS, M.; SEYMOUR, P.A.; KOZAK, R.; MAJCHRZAK, M.J.; GUANOWSKY, V.; HORNER, W.E.; CHAPIN, D.S.; HOFFMANN, W.E.; JOHNSON, D.E.; MCIEAN, S.; FREEMAN, J.; WILLIAMS, K.E. Preclinical pharmacology of the $\alpha 4\beta 2$ nAChR partial agonist varenicline related to effects on reward, mood and cognition. *Biochemical Pharmacology*, v.78, p.813-824, 2009.
- ROLLEMA, H.; SHRIKHANDE, A.; WARD, K.M.; TINGLEY III, F.D.; COE, J.W.; O'NEILL, B.T.; TSENG, E.; WANG, E.Q.; MATHER, R.J.; HURST, R.S.; WILLIAMS, K.E.; DE VRIES, M.; CREMERS, T.; BERTRAND, S.; BERTRAND, D. Pre-clinical properties of the $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonists varenicline, cytisine and dianicline translate to clinical efficacy for nicotine dependence. *British Journal of Pharmacology*, v. 160, p. 334-345, 2010.
- ROLLEMA, H.; WILSON, G.G.; LEE, T.C.; FOLGERING, J.H.A.; FLIK, G. Effect of co-administration of varenicline and antidepressants on extracellular monoamine concentrations in rat prefrontal cortex. *Neurochemistry International*, v.58, p.78-84, 2011.
- ROLLEMA, H.; RUSS, C.; LEE, T.C.; HURST, R.S.; BERTRAND, D. Functional interactions of varenicline and nicotine with nAChR subtypes implicated in cardiovascular control. *Nicotine & Tobacco Research*, v.1, p.733-742, 2014.
- ROSE, J.E.; BEHM, F.M. Extinguishing the rewarding value of smoke cues: pharmacological and behavioral treatments. *Nicotine & Tobacco Research*, v. 6, p. 523-532, 2004.
- SALAS, R.; PIERI, F.; DE BIASI, M. Decreased signs of nicotine withdrawal in mice null for the $\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor subunit. *Journal of Neuroscience*, v.24, p.10035-10039, 2004.

- SALMINEN, O.; MURPHY, K.L.; MCINTOSH, J.M.; DRAGO, J.; MARKS, M.J.; COLLINS, A.C.; GRADY, S.R. Subunit composition and pharmacology of two classes of striatal presynaptic nicotinic acetylcholine receptors mediating dopamine release in mice. *Molecular Pharmacology*, v. 65, n. 6, p. 1526–1535, 2004.
- SHIM, J.C.; JUNG, D.U.; JUNG, S.S.; SEO, Y.S.; CHO, D.M.; LEE, J.H.; LEE, S.W.; KONG, B.G.; KANG, J.W.; OH, M.K.; KIM, S.D.; MCMAHON, R.P.; KELLY, D.L. Adjunctive varenicline treatment with antipsychotic medications for cognitive impairments in people with schizophrenia: a randomized double-blind placebo controlled trial. *Neuropsychopharmacology*, v.37, n.3, p.660-668, 2012.
- SINGH, S.; LOKE, Y.K.; SPANGLER, J.G.; FURBERG, C.D. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal*, v.183, n. 12, p. 1359-1366, 2011.
- SON, J.H.; WINZER-SERHAN, U.H. Expression of neuronal nicotinic acetylcholine receptor subunit mRNAs in rat hippocampal GABAergic interneurons. *Journal of Comparative Neurology*, v. 511, p. 286–299, 2008.
- STEENSLAND, P.; SIMMS, J.A.; HOLGATE, J.; RICHARDS, J.K.; BARTLETT, S.E. Varenicline, an $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, selectively decreases ethanol consumption and seeking. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, v.104, p.12518–12523, 2007.
- STEINBERG, M.B.; BOVERB, M.T.; RICHARDSON, D.L.; SCHMELZERB, A.C.; WILLIAMS, J.M.; FOULDS, J. Abstinence and psychological distress in co-morbid smokers using various pharmacotherapies. *Drug and Alcohol Dependence*, v. 114, p. 77-81, 2011.
- SVANSTROM, H.; PASTERNAK, B.; HVIID, A. Use of varenicline for smoking cessation and risk of serious cardiovascular events: nationwide cohort study. *British Medical Journal*, 2012. Disponível em: <<http://www.bmj.com/content/345/bmj.e7176>>. Acesso em: 13 ago. 2014.
- VERRICO, C.D.; MAHONEY, J.J.; THOMPSON-LAKE, D.G.; BENNETT, R.S.; NEWTON, T.F.; DE LA GARZA, R. Safety and efficacy of varenicline to reduce positive subjective effects produced by methamphetamine in methamphetamine-dependent volunteers. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, v.17, p.223–233, 2014.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO Report on the global tobacco epidemic, 2015: Raising taxes on tobacco. Luxemburgo, 2015. 103 p.
- WOYNILLOWICZ, A.K.; RAHA, S.; NICHOLSON, C.J.; HOLLOWAY, A.C. The effect of smoking cessation pharmacotherapies on pancreatic beta cell function. *Toxicology and Applied Pharmacology*, v.265, p.122-127, 2012.
- ZORIK, T.; SEVAK, R.J.; MIOTTO, K.; SHOPTAW, S.; SWANSON, A.N.; CLEMENT, C.; NEWTON, T.F.; LONDON, E.D. Pilot safety evaluation of varenicline for the treatment of methamphetamine dependence. *Journal of Experimental Pharmacology*, v.2010, n.2, p.13–18, 2009.

Recebido em: 13/09/2016

Aceito em: 05/12/2016