

Goma e pastilha de nicotina 2mg para cessação do tabagismo

Abril/2018



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS

Goma e pastilha de nicotina para cessação do tabagismo

Brasília – DF
2018



2018 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde

Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-3466

Site: <http://conitec.gov.br/>

E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

COORDENAÇÃO DE AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO DE TECNOLOGIAS – CAMT/DGITS/SCTIE/MS

[. Listar os nomes da equipe CAMT]

[INSTITUIÇÃO OU ÁREA TÉCNICA COLABORADORA]

[. Externos quando o for caso-ciência através de documento MS]

[. Listar os nomes]

Supervisão

[NOME DO (A) DIRETOR (A) DO DGITS/SCTIE/MS]

Design gráfico

[. Listar o nome da pessoa responsável no DGITS]

Normalização



LISTA DE FIGURAS

Figura 1. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS	26
Figura 2. Goma/pastilha de nicotina 2 mg comparado com placebo ou grupo controle sem terapia de reposição de nicotina	28
Figura 3. Funil-plot.....	30
Figura 4. análise por definição de abstinência (abstinência sustentada aos 12 meses ou mais, abstinência sustentada aos seis meses, prevalência pontual (pp) ou definição pouco clara aos 12 meses e prevalência pontual / pouco clara aos seis meses).....	30
Figura 5. Goma de nicotina para auxiliar na redução do tabagismo versus placebo, resultado: 1.1 Redução no número de cigarros/dia de > 50% da linha de base ou cessação.	32
Figura 6. goma de nicotina na redução do tabagismo comparada com placebo na Cessação do tabagismo no seguimento a longo prazo	33
Figura 7. cessação do tabagismo com farmacoterapia de primeira linha comparado com placebo e entre si.	34
Figura 8. cessação do tabagismo com patch, goma, combinação TRN e "outras" TRN (por exemplo, inaladores, sprays, comprimidos e pastilhas) comparados com placebo e entre si.	35
Figura 9. Goma e/ou pastilha de nicotina comparada com a bupropiona na cessação do tabagismo	36
Figura 10. Metanálise de eventos adversos relatados nos ensaios clínicos randomizados, incluídos e excluídos do estudo de steal. et al. 2012.	36

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Características dos estudos incluídos.....	46
Quadro 2. Resumo das conclusões para a comparação principal (goma/pastilha comparado com controle)	48
Quadro 3. RESUMO DAS CONCLUSÕES PARA A COMPARAÇÃO PRINCIPAL (GOMA/PASTILHA COMPARADO COM CONTROLE)	49

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Terapia de reposição de nicotina: características e recomendações.	17
Tabela 2. Pergunta estruturada para elaboração do RELATÓRIO (PICO)	23
Tabela 3. Estratégias de busca e resultados obtidos segundo as bases de dados utilizadas	24
TABELA 4. QUANTIDADE DE gomas de mascar contendo nicotina adquiridas pelo sus, 2014 A 2017	39
Tabela 5. MÉDIA PONDERADA POR POSOLOGIA DE GOMAS DE MASCAR CONTENDO NICOTINA	39
Tabela 6. PREÇOS UNITÁRIOS NO SUS DE TRATAMENTOS PARA CESSAÇÃO DO TABAGISMO	40
Tabela 7. CUSTO MÉDIO PONDERADO POR POSOLOGIA DE GOMAS DE MASCAR CONTENDO NICOTINA.....	40
Tabela 8. CUSTO MÉDIO PONDERADO POR POSOLOGIA DE ADESIVOS TRANSDÉRMICOS DE NICOTINA	40
Tabela 9. CUSTO MÉDIO PONDERADO POR POSOLOGIA DE BUPROPIONA.....	40
Tabela 10. ESTIMATIVA DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO COM A EXCLUSÃO DA GOMA DE MASCAR CONTENDO NICOTINA	41
Tabela 11. AMSTAR	47



SUMÁRIO

1.	CONTEXTO	4
2.	RESUMO EXECUTIVO	6
3.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	9
3.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	9
3.2	Tratamento recomendado	13
4.	A TECNOLOGIA	19
4.1	Descrição.....	19
4.2	Ficha técnica.....	19
5.	EVIDÊNCIA CIENTÍFICA	23
5.1	Evidências	23
5.2	Evidência Clínica	27
5.3	Análise de Impacto Orçamentário	39
5.4	Avaliação por outras agências de ATS	41
5.5	Considerações gerais	42
6.	REFERÊNCIAS.....	42
7.	ANEXOS.....	46



1. CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, está estipulado no Decreto nº 7.646/ 2011 o prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



2. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Goma e pastilha de nicotina

Indicação: tabagismo

Demandante: Departamento de Assistência Farmacêutica

Introdução: De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o tabaco é a segunda principal causa de morte no mundo. A evidência epidemiológica disponível aponta uma relação de causalidade entre o tabagismo e cerca de 50 doenças, das quais se destacam as cardiovasculares, respiratórias e cânceres. O tabagismo é a principal causa de câncer de pulmão, sendo responsável por, cerca de, sete milhões de mortes anuais no mundo. O fumante deve ser submetido a avaliação clínica no momento da admissão no programa de cessação do tabagismo. O objetivo é identificar alterações funcionais pulmonares, existência de doenças relacionadas ao tabagismo (DRT), possíveis contraindicações e interações medicamentosas durante o tratamento farmacológico da dependência. O uso de medicamentos é um recurso adicional no tratamento do tabagismo quando a abordagem comportamental é insuficiente pela presença de elevado grau de dependência à nicotina. Os fármacos com evidências de eficácia são classificados em nicotínicos e não-nicotínicos. A terapia de reposição de nicotina (TRN) e a bupropiona são consideradas de 1ª linha e fazem parte da política de cessação do tabagismo do Ministério da Saúde.

Pergunta:

1. A goma ou pastilha de nicotina de 2 mg é mais eficaz do que uma intervenção com placebo na promoção da cessação do tabagismo?
2. A goma ou pastilha de nicotina de 2 mg é mais ou menos eficaz do que a bupropiona para a cessação do tabagismo?
3. Existe diferença entre as terapias de reposição de nicotina?
4. Existem danos associados ao uso da goma ou pastilha de nicotina de 2 mg?

Evidências científicas: A goma ou pastilha de nicotina aumentaram significativamente a taxa de cessação do tabaco em comparação com placebo ou controle sem TRN. A relação de risco combinado para abstinência para a goma em relação ao controle foi de 1,43 (IC 95%: 1,32 a 1,56). A relação de risco para a pastilha em comparação com placebo ou controle foi de 1,45 (IC 95%: 1,34 a 1,57). Metanálise mostrou que não houve diferença significativa entre goma ou pastilha de nicotina quando comparadas com bupropiona na cessação do tabagismo



(goma/bupropiona: RR 0,91 IC95%0,66-1,27; pastilha/bupropiona: RR 1,07 IC95%0,90-1,27) e entre as TRN e bupropiona (RR 1,03 IC95%0,88-1,20). A goma e pastilha não foram estatisticamente diferentes do controle na ocorrência de palpitações e eventos cardiovasculares (OR 1,50; IC95% 0,57 a 3,95). No entanto, os eventos adversos com maiores chances de ocorrência em usuários de gomas e pastilhas de nicotina foram: náusea/vômito (OR 2,26, IC95% 1,56 a 3,27), sintomas gastrointestinais (OR 1,81 IC95% 1,30 a 2,53) e soluço (OR 6,02 IC95% 3,78 a 9,58).

Avaliação de impacto orçamentário: No impacto orçamentário observou-se um decréscimo anual médio de, cerca de, R\$ 1,3 mi. Dessa forma, a estimativa representa 84,2% do gasto anual médio calculado. Em cinco anos, o impacto orçamentário representaria redução de, aproximadamente, R\$ 6,4 mi com tecnologias para cessação do tabagismo.

Experiência internacional: agência de avaliação de tecnologias em saúde da Inglaterra e do Canadá, recomendam todos os tipos de produtos licenciados com nicotina para pessoas que fumam, como parte de uma estratégia de redução de danos (individualmente ou em combinação). Ainda ressaltam que não há diferença significativa na eficácia de diferentes formas de TRN na obtenção da cessação, portanto, a escolha do produto depende de considerações clínicas e pessoais. A TRN está incluída na lista de modelos de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde, esta apresenta uma lista de necessidades mínimas de medicamentos para um sistema básico de cuidados de saúde, listando os medicamentos mais eficazes, seguros e econômicos para condições prioritárias.

Considerações: A TRN tem sua eficácia é confirmada em vários estudos publicados. Não foram encontradas diferenças significativas entre as TRN avaliadas (goma e pastilha), bem como diferenças entre as outras TRN existentes. Também, não há diferença de eficácia entre a goma, pastilha de nicotina e bupropiona. Os eventos adversos destas terapias devem ser considerados na escolha de um tratamento antitabagista. As TRN combinadas apresentaram superioridade quando comparada com a bupropiona ou quando são usadas isoladamente. Com a exclusão de uma TRN do SUS, observa-se um decréscimo anual médio de, aproximadamente, R\$ 1,3 mi (84,2% do gasto anual médio calculado). Em cinco anos, o impacto orçamentário representaria redução de, cerca de, R\$ 6,4 mi com tecnologias para cessação do tabagismo.

Recomendação preliminar: Os membros presentes pontuaram a falta de fornecedores para obtenção da pastilha de nicotina e o crescente desperdício da goma de nicotina no sistema público. Assim, os membros presentes na 66ª Reunião da CONITEC em 09/05/2018, deliberaram



que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à exclusão no SUS da pastilha de nicotina, mantendo o fornecimento de gomas.



3. CONDIÇÃO CLÍNICA

3.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o tabaco é a segunda principal causa de morte no mundo. A evidência epidemiológica disponível aponta uma relação de causalidade entre o tabagismo e cerca de 50 doenças, das quais se destacam as cardiovasculares, respiratórias (asma e doença pulmonar obstrutiva crônica) e cânceres (câncer pulmonar, oral, faringe, laringe, esôfago, estômago, pancreático, bexiga, renal, cervical e leucemia mieloide aguda). Além disso, o tabagismo de segunda mão (passivos) em adultos pode causar efeitos adversos no sistema cardiovascular, doença coronariana e câncer de pulmão. Entre as crianças, incluindo fetos, o tabagismo de segunda mão é particularmente associado a efeitos adversos no sistema respiratório, síndrome de morte súbita infantil e efeitos adversos no desenvolvimento neuropsicológico e de crescimento. (1)

O tabagismo é a principal causa de câncer de pulmão, sendo responsável por, aproximadamente, sete milhões de mortes anuais no mundo (2). A incidência de casos novos de câncer de pulmão, segundo a última estimativa mundial, foi de 1,8 milhão, representando 12,9% de todos os novos casos de câncer, e 1,6 milhão de óbitos (19,4%) para o ano de 2012 (3). O padrão da ocorrência desse tipo de neoplasia, em geral, reflete o consumo de cigarros da sua Região. Na maioria das populações, os casos de câncer de pulmão tabaco-relacionados representam aproximadamente 85% dos casos desse câncer. As mais altas taxas de incidência são observadas na Europa e na Ásia Oriental (3). No Brasil, ocorreram, em 2015, 15.514 óbitos por câncer de pulmão em homens e 10.978 em mulheres (4). Estimam-se 18.740 casos novos de câncer de pulmão entre homens e de 12.530 nas mulheres para cada ano do biênio 2018 – 2019. (5) quanto às mortes causadas pelo fumo passivo, estima-se que cerca de 600 mil indivíduos morrem todos os anos devido à exposição à fumaça de cigarro. (6). Segundo o World Cancer Report, estima-se que o risco de desenvolver câncer de bexiga entre os fumantes foram de duas a seis vezes maiores em comparação aos não fumantes; sendo responsável por, aproximadamente, 66% dos casos novos em homens e 30% dos casos novos em mulheres (7).

Estudos apontam que 45% dos óbitos por doença coronariana (infarto agudo do miocárdio — IAM), 85% por doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), 25% por doenças cerebrovasculares e 30% por câncer podem ser atribuídos ao consumo de derivados do tabaco.



O tabagismo passivo também é um grave problema de saúde pública, já que globalmente 40% das crianças, 35% das mulheres e 33% dos homens não fumantes estão expostos à fumaça dos derivados do tabaco. Agrava este quadro a estimativa de 603 mil mortes anuais, das quais 47% em mulheres, 28% em crianças e 26% em homens. (8)

Em 2011, o tabagismo foi responsável por 147.072 óbitos evitáveis ou 403 mortes por dia, que corresponderam a 14,7% do total de mortes ocorridas no país (1.000.490). As mortes por câncer de pulmão e por DPOC corresponderam a 81% e a 78%, respectivamente, enquanto que 21% das mortes por doenças cardíacas e 18% por acidente vascular cerebral (AVC) também estiveram associadas a esse fator de risco. O conjunto das neoplasias revelou que 31% das mortes foram devidas ao consumo de derivados do tabaco. O tabagismo passivo e as causas perinatais totalizaram 16.920 mortes. O tabagismo está associado a 1.147.037 anos potenciais de vida perdidos por morte prematura (APVP) ao ano, concentrados em infarto agudo do miocárdio (IAM) (239.456), câncer de pulmão (187.865), DPOC (177.329) e AVC (164.618). As doenças tabaco-relacionadas foram responsáveis por 157.126 IAM e 75.663 AVC. Um total de 63.753 indivíduos foi diagnosticado com um dos tipos de câncer incluídos no modelo. Entre os homens, a quantidade de eventos (569.098) superou o dobro quando comparada com as mulheres (252.238), com concentração nas DPOC (220.504), IAM (116.318), pneumonia (62.550) e AVC (41.577). (8)

Para o Brasil, estimam-se 18.740 casos novos de câncer de pulmão entre homens e de 12.530 nas mulheres para cada ano do biênio 2018 – 2019. Esses valores correspondem a um risco estimado de 18,16 casos novos a cada 100 mil homens, sendo o segundo tumor mais frequente; e com um risco estimado de 11,81 para cada 100 mil mulheres, ocupando a quarta posição. (8)

As mulheres fumantes têm uma expectativa de vida de 4,47 a menos que mulheres não fumantes, enquanto que na comparação com ex-fumantes a diferença é de 1,32 ano. Os homens fumantes possuem uma expectativa de vida 5,03 anos a menos que aqueles que não fumam. Na comparação com os ex-fumantes, os fumantes vivem 2,05 anos a menos. Além do impacto na expectativa de vida, as doenças tabaco-relacionadas também interferem na qualidade de vida dos indivíduos. (8)



Os custos do tratamento das doenças tabaco-relacionadas foram de R\$21 bilhões em 2011, considerando os sistemas de saúde público e suplementar. Pinto e colaboradores estimou a carga do tabagismo em 2011, em termos de custos da assistência médica das principais doenças (tabaco) relacionadas. O custo total para o sistema de saúde foi de R\$ 23.374.477.024. O maior montante foi observado para as doenças cardíacas (R\$ 7.219.651.548), seguido por DPOC (R\$ 6.773.192.770), câncer de pulmão (R\$ 1.596.815.061) e AVC (R\$ 1.557.995.266). Essas doenças foram responsáveis por 67% do custo total e representaram o maior montante de custo entre homens e mulheres. O tabagismo passivo e as causas perinatais geraram custos de R\$ 2.689.099.127, o que representou 11,5% dos custos totais. (9)

O Brasil tem prejuízo anual de R\$ 56,9 bilhões com o tabagismo. Desse total, R\$ 39,4 bilhões são gastos com despesas médicas e R\$ 17,5 bilhões com custos indiretos ligados à perda de produtividade, causada por incapacitação de trabalhadores ou morte prematura. (9)

A Pesquisa Especial sobre Tabagismo, PETab estimou em 2008, que 17,5% da população brasileira com 15 anos ou mais eram usuários de algum tipo de tabaco (fumado e não fumado), percentual equivalente a cerca de 25 milhões de pessoas. A maior parte dos usuários consumia produtos de tabaco fumado (17,2%), com 65% mais homens do que mulheres fumantes. O percentual de fumantes aumentou progressivamente até a categoria de 45 a 64 anos, caindo a partir desta faixa. O padrão foi similar para mulheres e homens, embora estes apresentassem percentuais mais altos. A diferença entre homens e mulheres foi especialmente importante na faixa abaixo de 25 anos. Do total de pessoas de 15 anos ou mais que fumavam, 45,6% tentaram parar de fumar nos 12 meses anteriores à pesquisa — e as mulheres tentaram mais frequentemente do que os homens. Essa diferença ocorreu em todas as regiões do país, o que sugere que as mulheres se preocupem mais com a saúde do que os homens. A proporção de ex-fumantes correspondeu a 18,2% da população total do estudo de 15 anos ou mais, variando de 10,0% no Amapá a 22,3% no Rio Grande do Norte. (10)

Uma pesquisa de coorte de adultos fumantes e não fumantes que vivem no Rio de Janeiro, São Paulo e Porto Alegre, realizada em 2009 (Onda 1) e 2012 – 2013 (Onda 2) mostrou que houve um aumento significativo entre os fumantes que usaram medicação para deixar de fumar, entre os que tentaram parar: 18% dos fumantes na Onda 1 e 24% dos fumantes na Onda 2 informaram que já tinham usado medicação para ajudá-los a parar de fumar. Dos fumantes



que já fizeram uma tentativa de parar de fumar, 13% na Onda 1 e 19% na Onda 2 relataram ter usado medicamento em sua última tentativa. Tendências semelhantes de aumento neste quesito foram observadas em todas às três cidades, no entanto, nenhum destes aumentos foram significativos. Os medicamentos mais comumente utilizados, em ambas as Ondas, foram os repositores de nicotina — o adesivo (41% na Onda 1; 43% na Onda 2) e a goma (40% na Onda 1; 47% na Onda 2), seguido pelo Zyban ou Bupropiona (24% na Onda 1, 20% na Onda 2). Os fumantes brasileiros estão altamente motivados para deixarem de fumar. Dos 25 países do ITC, o Brasil tem o maior percentual (49%) de fumantes que planejaram parar de fumar nos próximos 6 meses. (11)

A VIGITEL BRASIL de 2016 apresentou estimativa referente à frequência de fumantes, considerando fumante todo indivíduo que fuma, independentemente da frequência e intensidade do hábito de fumar. Apresenta-se ainda a frequência de indivíduos que declararam fumar 20 ou mais cigarros por dia. Finalmente, é apresentada a frequência de fumantes passivos no domicílio ou no local de trabalho. A frequência de adultos que fumam variou entre 5,1% em Salvador e 14,0% em Curitiba. As maiores frequências de fumantes foram encontradas, entre homens, em Curitiba (17,8%), Porto Alegre (17,4%), Campo Grande (15,0%) e, entre mulheres, em São Paulo (12,1%), Curitiba (10,7%) e Porto Alegre (10,5%). As menores frequências de fumantes, no sexo masculino, ocorreram em Salvador (6,8%), Manaus (7,9%) e Aracaju (8,2%) e, no sexo feminino, em São Luís (2,3 %), Belém (3,0%) e Aracaju (3,2%). No conjunto das 27 cidades, a frequência de adultos fumantes foi de 10,2%, sendo maior no sexo masculino (12,7%) do que no feminino (8,0%). No total da população, a frequência de fumantes tendeu a ser maior entre os adultos de 45 a 64 anos. A frequência do hábito de fumar diminuiu com o aumento da escolaridade e foi particularmente alta entre homens e mulheres com até oito anos de escolaridade (17,5% e 11,5%, respectivamente), excedendo em cerca de duas vezes a frequência observada entre indivíduos com 12 ou mais anos de estudo. Os indicadores relacionados ao tabagismo evoluíram de modo extremamente favorável. A frequência de fumantes diminuiu em média 0,62 ponto percentual (pp.) ao ano e a de fumantes de 20 ou mais cigarros por dia em 0,20 pp ao ano. Tanto a frequência de fumantes passivos no domicílio quanto a frequência de fumantes passivos no local de trabalho (disponíveis desde 2009) diminuiram em média 0,66 pp ao ano. (12)



3.2 Tratamento recomendado

O fumante deve ser submetido a avaliação clínica no momento da admissão no programa de cessação do tabagismo. O objetivo é identificar alterações funcionais pulmonares, existência de doenças relacionadas ao tabagismo (DRT), possíveis contraindicações e interações medicamentosas durante o tratamento farmacológico da dependência. É neste momento que também é avaliado o perfil do fumante, seu grau de dependência à nicotina e sua motivação para deixar de fumar. (13)

No modelo de tratamento adotado pelo Brasil, após consulta de avaliação inicial, os fumantes recebem a abordagem cognitivo-comportamental intensiva, terapia que combina intervenções cognitivas com treinamento de habilidades comportamentais. A abordagem é realizada em grupo de 10 a 15 fumantes ou individualmente, sendo composta de quatro sessões iniciais estruturadas, de 90 minutos, preferencialmente semanais, seguidas de 12 sessões, até completar um ano de tratamento. (14)

O INCA é o órgão do Ministério da Saúde responsável pelo Programa Nacional de Controle do Tabagismo (PNCT) e pela articulação da Rede de Tratamento do Tabagismo no SUS, em parceria com Estados e Municípios e Distrito Federal. A Rede foi organizada, seguindo a lógica de descentralização do SUS para que houvesse o gerenciamento regional do Programa tendo como premissa a intersectorialidade e a integralidade das ações.

Atualmente, nos 26 estados da Federação e no Distrito Federal, as secretarias estaduais de Saúde possuem coordenações do Programa de Controle do Tabagismo que, por sua vez, descentralizam as ações para seus respectivos municípios atuando de forma integrada.

Com a publicação da Portaria n.º 571/GM/MS de 05 de abril de 2013, foram revogadas a Portaria n.º 1.035/GM/MS de 31 de maio de 2004 e a Portaria n.º 442/SAS/MS de 13 de agosto de 2004, junto com seus anexos (Plano para Implantação da Abordagem e Tratamento do Tabagismo no SUS, e Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas — Dependência à Nicotina). Considerando que até o presente momento não foi publicado um novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dependência à Nicotina, a Rede de Abordagem e Tratamento do Tabagismo no SUS, que se encontra em pleno funcionamento em todo o país, não possui um protocolo clínico como referência. Dessa forma, a Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério



da Saúde (SAS/MS) publicou no Diário Oficial da União (DOU) do dia 22 de junho de 2016 a Portaria n.º 761/SAS/MS de 21 de junho de 2016 que valida as orientações técnicas do tratamento do tabagismo constante no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas — Dependência à Nicotina - Anexo II da Portaria n.º 442/SAS/MS de 13 de agosto de 2004. Este protocolo terá vigência até que seja publicado um novo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas — Dependência à Nicotina, em fase de elaboração, adequado as orientações metodológicas e aprovado pela CONITEC.

É importante salientar que as orientações do PNCT estão de acordo com as principais diretrizes internacionais relacionadas ao tratamento do tabagismo. Dessa forma, o SUS oferece ao fumante brasileiro que deseje parar de fumar um tratamento adequado, com metodologia embasada em evidências científicas.

As recomendações abaixo estão referendadas na publicação “Consenso sobre Abordagem e Tratamento do Fumante”, do Ministério da Saúde e o Instituto Nacional de Câncer, que, baseou-se em estudos de metanálise da literatura mundial, sobre cessação do tabagismo.

Os Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de fumo é descrito pela classificação CID 10: F17. É considerado fumante o indivíduo que fumou mais de 100 cigarros, ou 5 maços de cigarros, em toda a sua vida e fuma atualmente. É considerado dependente de nicotina, o fumante que apresenta três ou mais dos seguintes sintomas nos últimos 12 meses:

- A - Forte desejo ou compulsão para consumir a substância, no caso, nicotina;
- B - Dificuldade de controlar o uso da substância (nicotina) em termos de início, término ou nível de consumo;
- C - Quando o uso da substância (nicotina) cessou ou foi reduzido, surgem reações física devido ao estado de abstinência fisiológico da droga;
- D - Necessidade de doses crescentes da substância (nicotina) para alcançar efeitos originalmente produzidos por doses mais baixas, evidenciando uma tolerância a substância;
- E - Abandono progressivo de outros prazeres ou interesses alternativos em favor do uso da substância (nicotina), e aumento da quantidade de tempo necessário para seu uso e/ou se recuperar dos seus efeitos;
- F - Persistência no uso da substância (nicotina), apesar da evidência clara de consequências nocivas à saúde.



TRATAMENTO:

A abordagem cognitivo-comportamental deve ser oferecida a todo fumante que deseja parar de fumar e que venha a ser tratado em uma unidade de saúde prestadora de serviços ao SUS, cadastrada para realizar a abordagem e tratamento do fumante. Esta abordagem será realizada em sessões periódicas, de preferência em grupo de apoio, podendo também ser realizada individualmente. Ela consiste em fornecer informações sobre os riscos do tabagismo e os benefícios de parar de fumar, e no estímulo ao autocontrole ou auto manejo para que o indivíduo aprenda a escapar do ciclo da dependência e a tornar-se um agente de mudança de seu próprio comportamento. (15)

Os fumantes que poderão se beneficiar da utilização do apoio medicamentoso, serão os que, além de participarem (obrigatoriamente) da abordagem cognitivo-comportamental, apresentem um grau elevado de dependência à nicotina, a saber:

- A - Fumantes pesados, ou seja, que fumam 20 ou mais cigarros por dia;
- B - Fumantes que fumam o 1º cigarro até 30 minutos após acordar e fumam no mínimo 10 cigarros por dia;
- C - Fumantes com escore do teste de Fagerström, igual ou maior do que 5, ou avaliação individual, a critério do profissional;
- D - Fumantes que já tentaram parar de fumar anteriormente apenas com a abordagem cognitivo-comportamental, mas não obtiveram êxito, devido a sintomas da síndrome de abstinência;
- E - Não haver contraindicações clínicas.

APOIO MEDICAMENTOSO:

O uso de medicamentos é um recurso adicional no tratamento do tabagismo quando a abordagem comportamental é insuficiente pela presença de elevado grau de dependência à nicotina. Os fármacos com evidências de eficácia são classificados em nicotínicos e não-nicotínicos. A terapia de reposição de nicotina (TRN) e a bupropiona são consideradas de 1ª linha, enquanto que a nortriptilina e a clonidina são os fármacos de 2ª linha no tratamento. (13)



No momento, os medicamentos considerados como 1ª linha no tratamento da dependência à nicotina, e utilizados no Brasil são: Terapia de Reposição de Nicotina (TRN), através do adesivo transdérmicos, goma de mascar e pastilha, e o Cloridrato de Bupropiona. (15)

A escolha de um dos medicamentos dependerá da avaliação individual do paciente. Não havendo contraindicações clínicas, o medicamento é escolhido de acordo com a posologia e facilidade de administração, em comum acordo com o paciente. Os esquemas terapêuticos podem ser utilizados isoladamente ou em combinação. O apoio medicamentoso, quando indicado, segue posologia, de acordo com o medicamento escolhido.

Terapia de Reposição de Nicotina:

A nicotina, principal responsável pela dependência, vem sendo usada desde 1984 para a cessação do tabagismo. A TRN visa reduzir a motivação para fumar e os sintomas de abstinência fisiológicos e psicomotores frequentemente experimentados durante uma tentativa de parar de fumar e, portanto, aumenta a probabilidade de permanecer abstinente. (16) A nicotina sofre um metabolismo de primeira passagem no fígado. Os produtos de substituição de nicotina são formulados para absorção através da mucosa oral ou nasal (goma de mascar, pastilhas, comprimidos sublinguais, inalador/inalador, spray) ou através da pele (adesivos transdérmicos).

Existem duas formas de apresentação da TRN: liberação lenta (adesivos transdérmicos) e liberação rápida (goma, inalador, spray nasal e pastilhas). Todas as formas de TRN são eficazes na cessação do tabagismo, podendo praticamente dobrar a taxa de cessação no longo prazo quando comparadas ao placebo (grau/nível A). (17)

A goma de mascar com pH alcalino, possibilita a absorção da nicotina pela mucosa oral. A concentração plasmática alcança em torno da metade da dose existente na apresentação. A pastilha de nicotina é mais rapidamente absorvida pela mucosa oral do que a goma de mascar, e sua forma de utilização é mais simples. As dificuldades encontradas no manejo das gomas (doenças gengivais e periodontais e articulação temporomandibular) não costumam ocorrer quando as pastilhas são utilizadas. (18) A tabela 1 apresenta de forma sumarizada as principais características e recomendações quanto ao uso da TRN.



TABELA 1. TERAPIA DE REPOSIÇÃO DE NICOTINA: CARACTERÍSTICAS E RECOMENDAÇÕES.

Classificação	Nicotínico, 1ª. Linha no tratamento do tabagismo. Aprovada pelo FDA. Nível de evidência A.
<i>Mecanismo de ação</i>	Age preenchendo os receptores nicotínicos situados no sistema nervoso central.
<i>Absorção</i>	Adesivo: absorção lenta e contínua através da pele durante 24 h, com estabilização do nível sérico entre 8-10 h. Goma: o nível sérico atinge o pico 20 min após o uso. Pastilhas: a absorção é mais rápida do que a da goma.
<i>Metabolismo</i>	Apenas 5% da nicotina se ligam às proteínas plasmáticas. É metabolizada no fígado. Adesivo: a nicotina é liberada continuamente e a absorção corresponde a 75% do total contido nos adesivos. Gomas e pastilhas: A absorção da nicotina nas é influenciada pelo pH salivar, sendo que a biodisponibilidade da nicotina é de metade da dose contida na goma/pastilha.
<i>Eliminação</i>	Renal em pequena quantidade e de forma inalterada.
<i>Indicação</i>	Amenizar os efeitos da fissura e da abstinência. Grau de dependência (Fagerström) = 5 ou superior. Facilitar a abordagem comportamental. Considerar a preferência do paciente na ausência de contraindicações.
<i>Apresentação e Posologia</i>	Gomas de 2 ou 4 mg: (1 goma a intervalos 1-2 h ou se houver fissura). Dose média: de 8-12 gomas/dia, não ultrapassar 24 unidades. Não ingerir bebidas ou alimentos 15 min antes ou durante o uso. Mascar até surgir sabor característico, em seguida repousar entre a gengiva e a bochecha. Repetir as manobras durante 30 min. Adesivos com 21, 14 ou 7 mg: 21 mg/dia (4 semanas), 14 mg (4 semanas) e 7 mg (2 semanas). Doses > 21 mg = fumantes com maior dependência. . Pastilhas: devem ser usadas de 1/1 h ou 2/2 h, reduzindo progressivamente. Mínimo de 9 e no máximo 15 pastilhas/dia.
<i>Tempo de tratamento</i>	Recomenda-se o uso até 12 semanas para goma de nicotina ou pastilha e de 8-10 semanas para adesivo, devendo ser individualizado para atender as necessidades de cada paciente.
<i>Segurança</i>	A terapia de reposição de nicotina é segura e não são descritos efeitos colaterais graves.
<i>Tolerabilidade</i>	Boa
<i>Efeitos adversos</i>	Goma/pastilha: aftas, salivação, soluços, dispepsia, irritação faríngea, dor na articulação temporomandibular, dentes amolecidos, cefaleia, náuseas. Adesivo: reações cutâneas locais (prurido, eritema), infiltração da derme, bolhas, insônia, hipersalivação, náuseas e vômitos.
<i>Precauções</i>	Coronariopatia ou arritmias graves. Cautela no uso: diabetes, hipertireoidismo e feocromocitoma (estímulo adrenérgico).

Fonte: Adaptado de: Reichert Jonatas, Araújo Alberto José de, Gonçalves Cristina Maria Cantarino, Godoy Irma, Chatkin José Miguel, Sales Maria da Penha Uchoa et al. Diretrizes para cessação do tabagismo - 2008. J. bras. pneumol. [Internet]. 2008 Oct [cited 2018 Mar 12]; 34(10): 845-880. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132008001000014&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008001000014>.

No SUS, a reposição de nicotina poderá ser feita, segundo critério clínico, utilizando-se goma de mascar com nicotina ou adesivo transdérmicos de nicotina.



a. Adesivos Transdérmicos de Nicotina com 7 mg, 14 mg e 21 mg

Posologia:

- Pacientes com escore do teste de Fagerström entre 8 a 10, e/ou fumante de mais de 20 cigarros por dia, utilizar o seguinte esquema:

Semana 1 a 4: adesivo de 21mg a cada 24 horas;

Semana 5 a 8: adesivo de 14mg a cada 24 horas;

Semana 9 a 12: adesivo de 7mg a cada 24 horas.

Duração total do tratamento: 12 semanas.

- Pacientes com escore do teste de Fagerström entre 5 a 7, e/ou fumante de 10 a 20 cigarros por dia e fumam seu 1º cigarro nos primeiros 30 minutos após acordar, utilizar o seguinte esquema:

Semana 1 a 4: adesivo de 14mg a cada 24 horas;

Semana 5 a 8: adesivo de 7mg a cada 24 horas.

Duração total do tratamento: 8 semanas.

b. Pastilha de Nicotina pastilhas em tabletes com 2 mg de nicotina

Posologia:

Semana 1 a 4: 1 pastilha a cada 1 a 2 horas (máximo 15 pastilhas por dia);

Semana 5 a 8: 1 pastilha a cada 2 a 4 horas;

Semana 9 a 12: 1 pastilha a cada 4 a 8 horas.

Duração total do tratamento: 12 semanas.

c. Goma de Mascar de Nicotina em tabletes com 2 mg de nicotina

Posologia:

Semana 1 a 4: 1 tablete a cada 1 a 2 horas (máximo 15 tabletes por dia);

Semana 5 a 8: 1 tablete a cada 2 a 4 horas;

Semana 9 a 12: 1 tablete a cada 4 a 8 horas. Duração total do tratamento: 12 semanas.

O cloridrato de bupropiona é um antidepressivo atípico de ação lenta, recomendado pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA) como medicamento de 1ª linha no tratamento do tabagismo. Diversos estudos têm mostrado, de modo consistente, a efetividade da bupropiona no tratamento da dependência à nicotina (grau/nível A). (19)

No SUS, a dosagem preconizada é a seguinte:

1 comprimido de 150mg pela manhã nos primeiros 3 dias de tratamento;



1 comprimido de 150mg pela manhã e outro comprimido de 150mg, oito horas após, a partir do 4º dia de tratamento, até completar 12 semanas.

4. A TECNOLOGIA

4.1 Descrição

O principal mecanismo de ação da terapia de reposição de nicotina na cessação do tabagismo é substituir temporariamente grande parte da nicotina do cigarro para reduzir a motivação de fumar, bem como reduzir os sintomas de abstinência da nicotina levando a transição do hábito de fumar à cessação completa. A nicotina é um agonista dos receptores nicotínicos do sistema nervoso central (SNC) e periférico, tendo efeitos marcantes sobre o SNC e sistema cardiovascular. Quando é consumida através de produtos derivados do tabaco, ela provoca dependência. A abstinência de nicotina leva ao desejo intenso de fumar e a sintomas como urgência em fumar, depressão, insônia, irritabilidade, frustração, raiva, ansiedade, dificuldade de concentração, agitação, aumento do apetite ou ganho de peso. As pastilhas e gomas de nicotina substituem uma parte da nicotina fornecida pelo tabaco e ajudam a reduzir a intensidade dos sintomas de abstinência. São facilmente absorvidas pela membrana da mucosa oral. Os níveis sanguíneos são proporcionais à quantidade de nicotina em contato com a mucosa oral e demonstraram não exceder os obtidos a partir do cigarro.

4.2 Ficha técnica

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: nicotina

Apresentação:

Gomas mastigáveis no sabor Icemint em embalagens com 30 gomas contendo 2 mg de nicotina ou 4 mg de nicotina.

Embalagens com 4 e 36 pastilhas de nicotina (2mg e 4mg).

Indicação aprovada na Anvisa: tratamento de indivíduos tabaco-dependentes, para aliviar os sintomas da síndrome de abstinência de nicotina, levando à diminuição e abandono do hábito de fumar.

Posologia e Forma de Administração:



Goma: A dose inicial deve ser individualizada de acordo com a dependência de nicotina de cada paciente. Recomenda-se iniciar com 2 mg. Fumantes altamente dependentes (que fumam mais de 20 cigarros por dia) devem iniciar com 4 mg. Em indivíduos que utilizam 2 mg, mas continuam sentindo os sintomas da ausência de nicotina ou que voltaram a fumar, a concentração pode ser aumentada para 4 mg. Sempre que o paciente sentir o desejo de fumar, deve mascar 1 goma intermitentemente durante 30 minutos. Após 30 minutos de mastigação, toda a nicotina é liberada e, desde que a absorção através da mucosa oral seja efetiva, a velocidade e a frequência da mastigação devem ser ajustadas e adequadas para que a deglutição da saliva seja minimizada e não ocorra a inativação da nicotina no trato digestivo. A duração do tratamento varia individualmente, recomendando-se pelo menos três meses de tratamento contínuo. As doses podem então ser gradualmente reduzidas, diminuindo o número total de gomas utilizadas por dia.

Pastilha: O paciente deve mover a pastilha, de um lado para o outro da boca, repetidamente, até dissolver, o que leva em torno de 20 a 30 minutos. A pastilha não deve ser partida, mastigada ou engolida inteira. O paciente não deve comer ou beber enquanto estiver com a pastilha na boca. Conforme o hábito de fumar, o paciente deve seguir uma das opções abaixo:

- Para aqueles que fumam depois dos primeiros 30 minutos após acordar, usar 2mg até o final do tratamento.
- Para aqueles que fumam nos primeiros 30 minutos após acordar, usar 4mg até o final do tratamento.

1ª a 6ª semanas 1 pastilha de 1 em 1 hora ou de 2 em 2 horas

7ª a 9ª semanas 1 pastilha de 2 em 2 horas ou de 4 em 4 horas

10ª a 12ª semanas 1 pastilha de 4 em 4 horas ou de 8 em 8 horas

Não usar mais do que 20 pastilhas por dia. Na fase inicial do tratamento (1ª a 6ª semanas) usar pelo menos 9 pastilhas por dia. Após a 12ª semana, 1 ou 2 pastilhas por dia podem ser usadas apenas quando a vontade de fumar for muito forte. Este medicamento não deve ser usado por mais de 24 semanas (6 meses).

Contraindicações:

A goma é contraindicada para pacientes que estejam no período pós-infarto do miocárdio, que sofreram acidente cerebrovascular recente, com arritmias cardíacas graves, portadores de angina pectoris, indivíduos com afecções ativas da articulação



temporomandibular, com hipertensão descontrolada ou pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer componente de sua fórmula.

A pastilha não deve ser usada em caso de hipersensibilidade à nicotina ou a qualquer outro componente da pastilha. Este medicamento contém óleo de soja, sendo contraindicado para pessoas alérgicas a soja ou amendoim

Precauções:

Uma avaliação de riscos e benefícios ao paciente deve ser elaborada por um profissional da saúde apropriado nas seguintes condições:

Pacientes que estejam no período pós-infarto do miocárdio, com arritmias cardíacas graves; portadores de angina pectoris, que tiveram recentemente um acidente cerebrovascular e ou com hipertensão não controlada. Tais pacientes devem ser encorajados a pararem de fumar através de intervenções não farmacológicas (aconselhamento). Caso as intervenções não farmacológicas falhem, a goma pode ser considerada.

Diabetes Mellitus: Pacientes com diabetes mellitus devem ser aconselhados a monitorarem os níveis de açúcar no sangue, quando estiverem parando de fumar e o tratamento com goma for iniciado, com maior frequência do que habitualmente. As reduções na liberação de catecolaminas dependentes de nicotina podem afetar o metabolismo de carboidratos.

Insuficiência renal e hepática: goma deve ser utilizada com precaução em pacientes com insuficiência hepática moderada ou severa e insuficiência renal severa já que a depuração de nicotina ou seus metabolitos podem estar diminuídas resultando num aumento potencial dos efeitos adversos.

Feocromocitoma e hiperoidismo descontrolado: Usar com cuidado nesses pacientes uma vez que a nicotina causa liberação de catecolaminas.

Distúrbio Gastrointestinal: a nicotina pode exacerbar sintomas em pacientes com esofagite, úlceras gástricas ou pépticas. As preparações de terapias de reposição de nicotina devem ser utilizadas com cuidado.

Eventos adversos:

A maioria das reações adversas que foram reportadas por usuários ocorreu durante a fase inicial do tratamento e é, principalmente, dose dependente.



Alguns dos sintomas relatados podem estar relacionados aos sintomas de abstinência devido ao ato de parar de fumar, tais como: insônia, irritabilidade, ansiedade, humor depressivo, impaciência, aumento de apetite ou ganho de peso, diminuição da frequência cardíaca e úlceras aftosas. A goma de nicotina pode causar irritação na garganta e boca, mas a maioria dos indivíduos se adaptam a isto no decorrer do tratamento.

Reações adversas identificadas em estudos clínicos:

- Muito comuns (ocorreram em mais de 10% dos pacientes que administraram este medicamento): náusea, dor de cabeça, tosse, soluço e irritação na garganta.

- Comuns (ocorreram entre 1% e 10% dos pacientes que administraram este medicamento): desconfortos gastrintestinais (dor abdominal, boca seca, aumento da salivação, indigestão, flatulência, estomatite, vômito), sensação de queimação oral, fadiga, hipersensibilidade, dor de cabeça, perda de paladar, parestesia.



5. EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

O objetivo deste relatório foi avaliar as evidências científicas sobre eficácia, segurança e impacto orçamentário da goma e pastilha de nicotina, para cessação do tabagismo, solicitado pelo Departamento de Assistência Farmacêutica visando avaliar a sua exclusão do Sistema Único de Saúde. A solicitação foi realizada pois segundo o demandante há uma grande dificuldade em encontrar fornecedores para a pastilha de nicotina e um considerável índice de desperdício na rede da goma de nicotina.

5.1 Evidências

O objetivo da avaliação de evidências foi determinar a eficácia e segurança da goma e pastilha de nicotina de 2 mg, para a cessação do tabagismo a longo prazo. Com o intuito de estruturar a metodologia para formular a pergunta norteadora, que permita assim, encontrar a resposta apropriada ao objetivo proposto, utilizaram-se na primeira etapa da busca por informações os preceitos da metodologia PICO (P = paciente/problema, I = intervenção, C = comparador e O = outcome (desfechos). Considerando o objetivo do estudo, a Tabela 2 apresenta detalhes sobre a estruturação do PICO.

TABELA 2. PERGUNTA ESTRUTURADA PARA ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO (PICO)

População	Adultos tabagistas independentemente do nível de dependência de nicotina
Intervenção (tecnologia)	Goma ou pastilha de nicotina de 2 ou 4 mg
Comparação	Placebo, bupropiona ou outro medicamento para cessação do tabagismo
Desfechos (Outcomes)	Cessação do tabagismo, em vez de sintomas de abstinência. Para cada estudo, foram considerados os critérios mais rigorosos para a definição da abstinência. Quando disponíveis, os da
Tipo de estudo	Revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, ensaios em que a alocação ao tratamento foi por meio de um método quase-randomizado também foram incluídos

Com base na estrutura PICO foi elaborada as seguintes perguntas de pesquisa:

1. A goma ou pastilha de nicotina de 2 mg é mais eficaz do que uma intervenção com placebo na promoção da cessação do tabagismo?
2. A goma ou pastilha de nicotina de 2 mg é mais ou menos eficaz do que a bupropiona para a cessação do tabagismo?



3. Existe diferença entre as terapias de reposição de nicotina?
4. Existem danos associados ao uso da goma ou pastilha de nicotina de 2 mg?

Após estruturar as perguntas norteadoras e identificar os descritores que constituíram a base para busca de evidências, a pesquisa na literatura foi realizada em 15/02/2018 nas seguintes bases de dados: MEDLINE (via Pubmed), LILACS (via Bireme) e The Cochrane Library. As estratégias da pesquisa realizada estão apresentadas na Tabela 3.

TABELA 3. ESTRATÉGIAS DE BUSCA E RESULTADOS OBTIDOS SEGUNDO AS BASES DE DADOS UTILIZADAS

Base de dados	Estratégias	Número de estudos
Pubmed	((((((((((((Nicotine) OR "nicotine replacement therapy") OR "nicotine-containing products") OR "Nicotine Polacrilex") OR "Nicotine Polacrilices") OR "Nicotine Chewing Gum"[MeSH Terms]) OR "Chewing Gum, Nicotine") OR Nicorette) OR "Nicotine Replacement Product*") OR "Nicotine Lozenge*")) AND (((("smoking cessation"[MeSH Terms]) OR "Cessation, Smoking") OR "Stopping Smoking") OR "Giving Up Smoking") OR "Quitting Smoking"))	112 metanálises
LILACS	(tw:(Produtos para o Abandono do Tabagismo)) OR (tw:(J01.637.847)) e mh:"Nicotina/uso terapêutico"	79
The Cochrane Library	((((((((((((Nicotine) OR "nicotine replacement therapy") OR "nicotine-containing products") OR "Nicotine Polacrilex") OR "Nicotine Polacrilices") OR "Nicotine Chewing Gum"[MeSH Terms]) OR "Chewing Gum, Nicotine") OR Nicorette) OR "Nicotine Replacement Product*") OR "Nicotine Lozenge*") OR tablets	55 revisões Cochrane
TOTAL DE ESTUDOS LOCALIZADOS		

As buscas iniciais na literatura revelaram um elevado número de revisões já realizadas sobre o assunto. Foram incluídas na elaboração do relatório, revisões sistemáticas (com ou sem metanálise), bem como os ensaios clínicos randomizados não contemplados nas revisões sistemáticas ou atualização das mesmas. As buscas consideraram publicações realizadas nos idiomas: inglês, espanhol e português.

Foram excluídas revisões narrativas, estudos publicados em idiomas diferentes do inglês, espanhol e português, dados incompletos, e que não avaliaram os desfechos pretendidos.



A análise dos principais desfechos considerados neste relatório incluiu a cessação do tabagismo em 12 ou mais meses e eventos adversos. Empregando o método Mantel-Haenszel com um modelo de efeito aleatório, os desfechos avaliados foram quantitativamente resumidos para estimar a razão de risco (RR) como medida de efeito do tratamento das variáveis dicotômicas. Para todos os desfechos avaliados o RR foi calculado com 95% de intervalo de confiança (IC). Para a metanálise, o efeito da heterogeneidade dos resultados entre os estudos, foi avaliado pelo grau de inconsistência (I_2), sendo confirmada a heterogeneidade significativa pelo teste Q de Cochran com valor de $P < 0,1$. A análise estatística dos dados e geração dos Forest plots agrupando os RR dos desfechos avaliados, foi realizada utilizando o Review Manager 5.3 (RevMan).

A qualidade metodológica das revisões sistemáticas foi avaliada utilizando o escore proposto pela ferramenta *Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews* (AMSTAR). A qualidade dos ensaios clínicos randomizados foi avaliada pelo instrumento *Cochrane Risk of Bias Tool*.

Com base nos critérios de inclusão, na estratégia de busca e nas referências dos artigos selecionados, foram incluídos os seguintes estudos: Stead et al., 2012; Cahill et al., 2013; Lindson-Hawley et al., 2016 e Mills et al., 2010 (Figura 1).

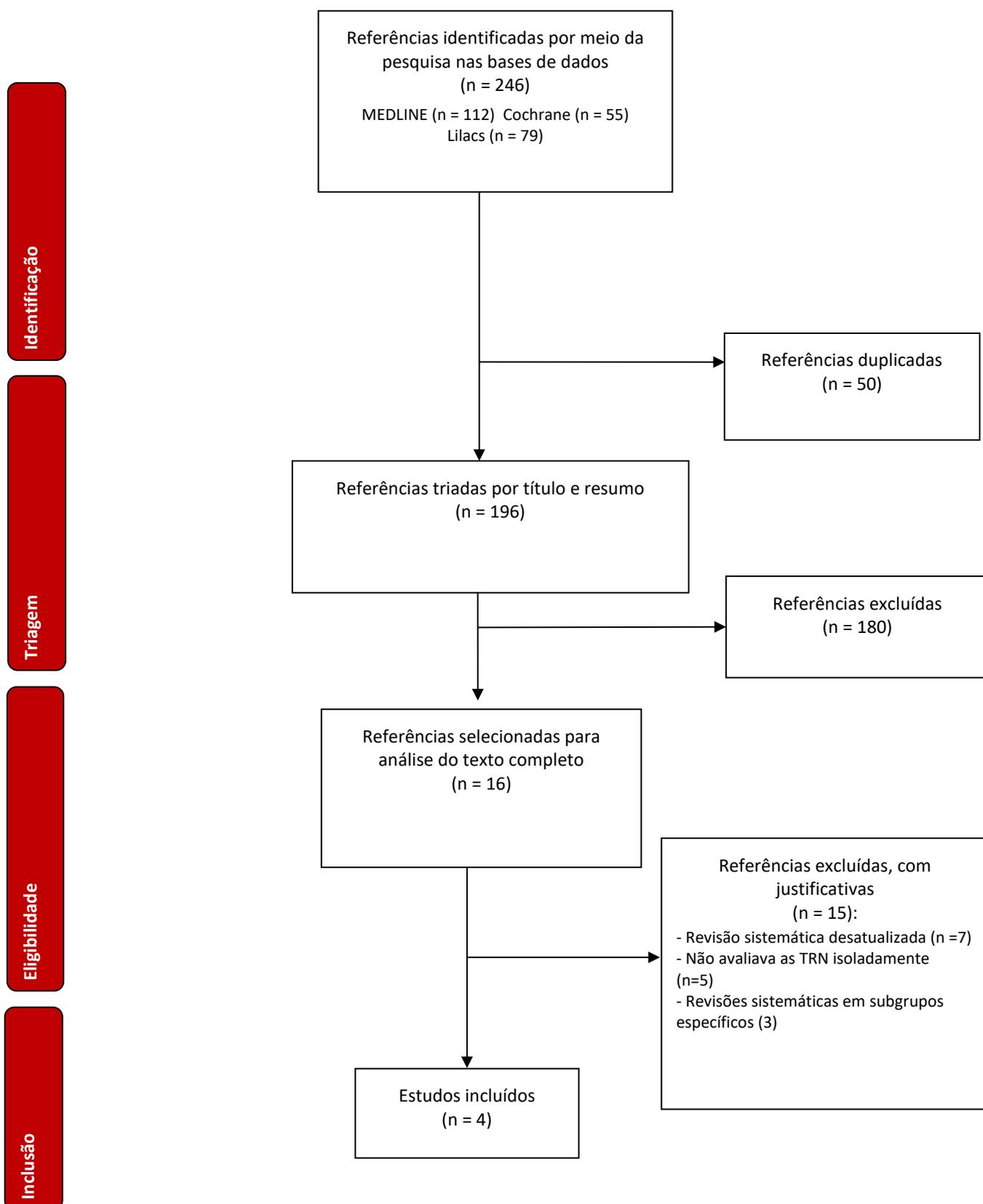


FIGURA 1. FLUXOGRAMA DA SELEÇÃO DAS EVIDÊNCIAS



5.2 Evidência Clínica

- **EFETIVIDADE**

A estratégia de busca inserida no Pubmed identificou 3640 estudos, destes 54 eram metanálises, sendo elegidas quatro para compor o relatório.

Das quatro metanálises incluídas, a revisão mais recente, que avaliou a eficácia das terapias de reposição de nicotina na cessação do tabagismo, foi a da Cochrane publicada em 2012 por Stead e colaboradores. (20). Os objetivos desta revisão foram: mensurar a efetividade da TRN em comparação com o placebo na cessação do tabagismo e avaliar se há diferença na efetividade das várias formas TRN (goma de mascar, adesivos transdérmicos, “sprays” orais e nasais, inaladores e comprimidos / pastilhas), bem como sua relação com a bupropiona. Os autores identificaram 150 ensaios clínicos, com 117 (mais de 51.000 participantes em 122 comparações) contribuindo para a medida de efeito primário comparando qualquer tipo de TRN com placebo ou controle não-TRN. Destes estudos 55 avaliaram a efetividade da goma de nicotina e três, a pastilha de nicotina.

A maioria dos testes comparando a goma da nicotina com o controle proporcionou a dose de 2 mg. Alguns forneceram 4 mg de goma para fumantes altamente viciados, e dois usaram apenas a dose de 4 mg. Cinco ensaios incluíram uma comparação de doses de 2 mg e 4 mg. O período de tratamento foi tipicamente de dois a três meses, mas variou de três semanas a 12 meses. Cento e cinco ensaios (70%) relataram alguma medida de abstinência sustentada, que incluiu abstinência contínua desde o dia de encerramento, abstinência repetida de prevalência de pontos (com ou sem validação bioquímica) em múltiplos acompanhamentos ou auto-relatou por um período prolongado. Quarenta (27%) relataram apenas abstinência de prevalência de pontos no maior acompanhamento. Em cinco estudos, não estava claro como a abstinência foi definida. A definição de abstinência em quatro estudos permitiu fumar dois a três cigarros por semana. A maioria dos estudos relatou seguimento pelo menos 12 meses após o início do tratamento e 33 relataram apenas seis meses. Quatro testes em mulheres grávidas relataram seguimento em relação à gestação e à data de parto.



A partir deste estudo, a Secretaria Executiva da CONITEC realizou uma busca adicional por novos ensaios clínicos randomizados não contemplados na revisão. Foram priorizados estudos que avaliaram a goma e/ou pastilha de 2 mg comparados com placebo ou com tecnologias de saúde já incluídas no SUS.

Partindo dos estudos já resgatados pela revisão de Stead et al., 2012, e de estudos posteriormente publicados, foram realizadas metanálises incluindo apenas estudos que avaliaram a goma e pastilha de 2 mg, excluindo os resultados de efetividade das gomas de 4 mg ou comprimidos de 2 mg incluídos na revisão original.

Foi incluído na análise 55 ensaios de goma de nicotina e três com pastilhas. A maioria dos testes comparando a goma da nicotina com o controle proporcionou a dose de 2 mg. O período de tratamento foi tipicamente de dois a três meses, mas variou de 3 semanas a 12 meses. Alguns ensaios não especificaram quanto tempo a goma estava disponível. Muitos dos ensaios incluíram um período variável de redução de dose, mas a maioria dos participantes eram incentivados a parar de usar a goma em seis a 12 meses. Foram incluídos apenas três estudos com pastilhas de nicotina. Um usou uma pastilha de nicotina de 1 mg, mas não foi excluído devido à escassez de estudos que avaliaram esta TRN. (21)

A goma ou pastilha de nicotina aumentaram significativamente a taxa de cessação do tabaco em comparação com placebo ou controle sem TRN. A relação de risco combinado para abstinência para a goma em relação ao controle foi de 1,43 (IC 95%: 1,32 a 1,56). A relação de risco para a pastilha em comparação com placebo ou controle foi de 1,45 (IC 95%: 1,34 a 1,57) (Figura 1). A estatística I^2 foi de 18 e 19%, indicando que pouca variabilidade foi atribuída a diferença entre os ensaios e não houve viés de publicação (figura 3).

FIGURA 2. GOMA/PASTILHA DE NICOTINA 2 MG COMPARADO COM PLACEBO OU GRUPO CONTROLE SEM TERAPIA DE REPOSIÇÃO DE NICOTINA

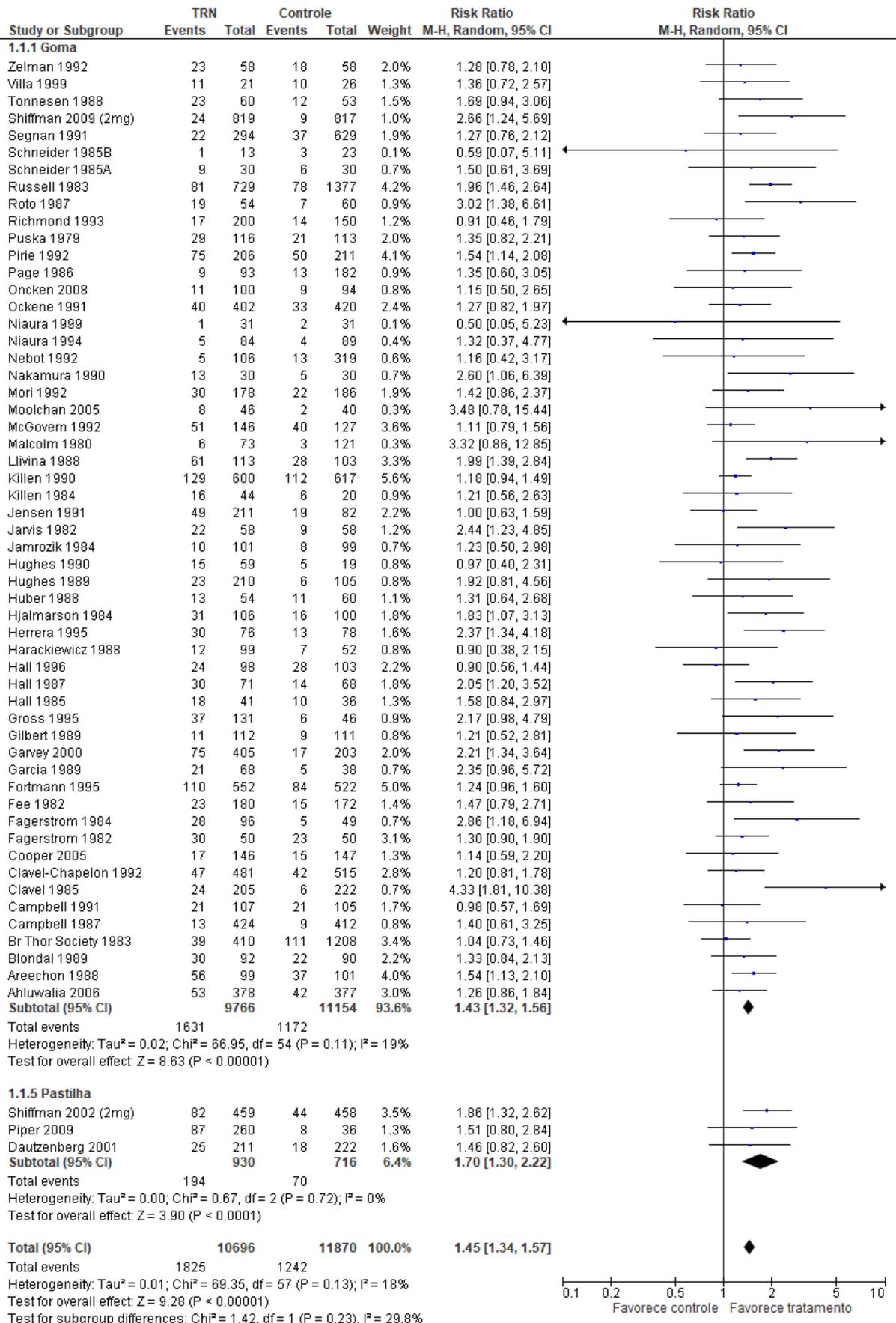
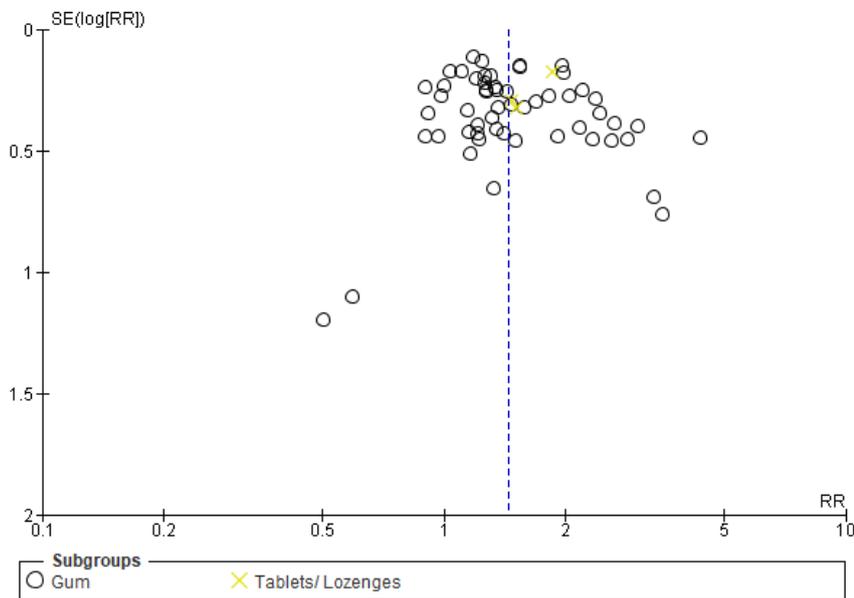


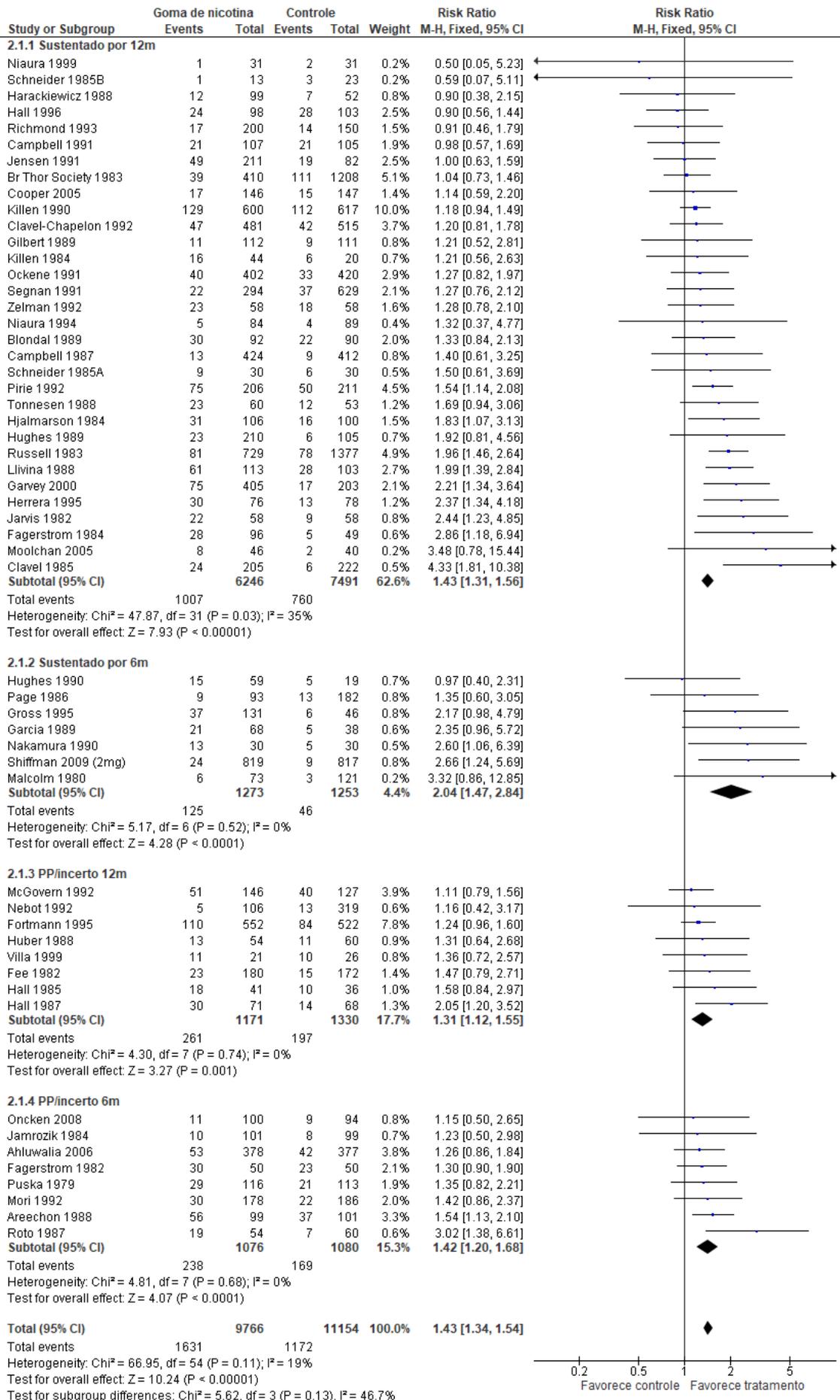


FIGURA 3. FUNIL-PLOT



Para a goma, os autores avaliaram se os ensaios que relataram abstinência sustentada aos 12 meses tiveram efeitos de tratamento diferentes dos que apenas relataram um desfecho de prevalência pontual ou tiveram um acompanhamento mais curto (Figura 2). As categorias de subgrupos foram: abstinência sustentada aos 12 meses ou mais, abstinência sustentada aos seis meses, prevalência pontual (pp) ou definição pouco clara aos 12 meses e prevalência pontual / pouco clara aos seis meses. Para os estudos sobre a goma de nicotina 32/55 (58%) relataram abstinência sustentada de 12 meses e a estimativa foi semelhante à de todos os 54 estudos (1,43, IC 95% 1,31 a 1,56). A estimativa mais alta foi para o subgrupo de seis estudos que relataram abstinência sustentada aos seis meses, o que foi significativamente maior em uma meta-regressão (RR 2,04, IC 95%: 1,47 a 2,84).

FIGURA 4. ANÁLISE POR DEFINIÇÃO DE ABSTINÊNCIA (ABSTINÊNCIA SUSTENTADA AOS 12 MESES OU MAIS, ABSTINÊNCIA SUSTENTADA AOS SEIS MESES, PREVALÊNCIA PONTUAL (PP) OU DEFINIÇÃO POUCO CLARA AOS 12 MESES E PREVALÊNCIA PONTUAL / POUCO CLARA AOS SEIS MESES).





Outra revisão sistemática incluída avaliou os efeitos das intervenções destinadas a reduzir o dano à saúde do consumo contínuo de tabaco incluindo nas análises aquelas pessoas que fumam tabaco, mas não têm intenção imediata de abandonar todo o uso de tabaco, considerando as seguintes questões específicas: (22)

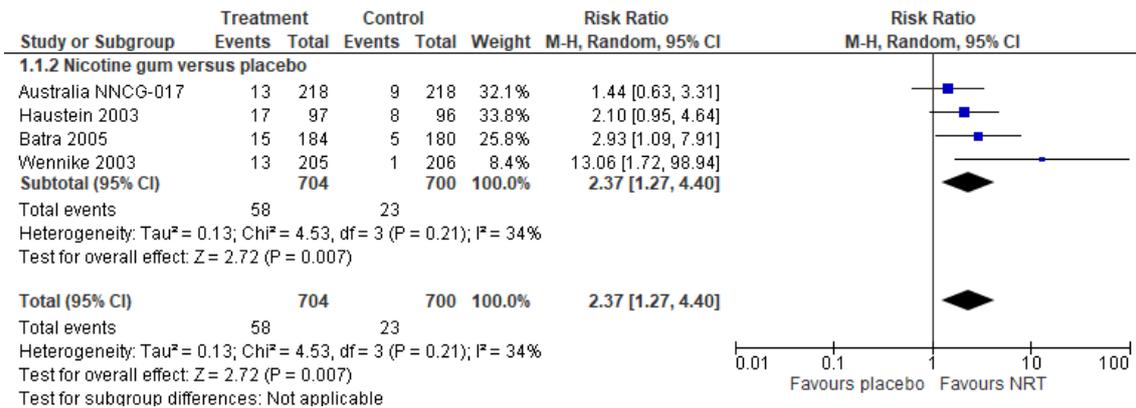
1. As intervenções destinadas a reduzir o dano afetam o estado de saúde a longo prazo?
2. As intervenções destinadas a reduzir os danos levam a uma redução do número de cigarros fumados?
3. As intervenções destinadas a reduzir os danos têm efeito na abstinência do tabagismo?

O desfecho primário foi a mudança de longo prazo no estado de saúde. Na ausência de melhores indicadores de saúde, foram avaliadas as mudanças nas taxas de tabagismo desde a base e a cessação do tabagismo como resultados primários.

A revisão incluiu 8 estudos (com 3.081 fumantes) que mostraram que usar TRN praticamente dobrou a probabilidade de reduzir pela metade o número de cigarros fumados por dia, em comparação com o uso de um placebo. Usar TRN também quase duplicou a probabilidade de parar de fumar completamente.

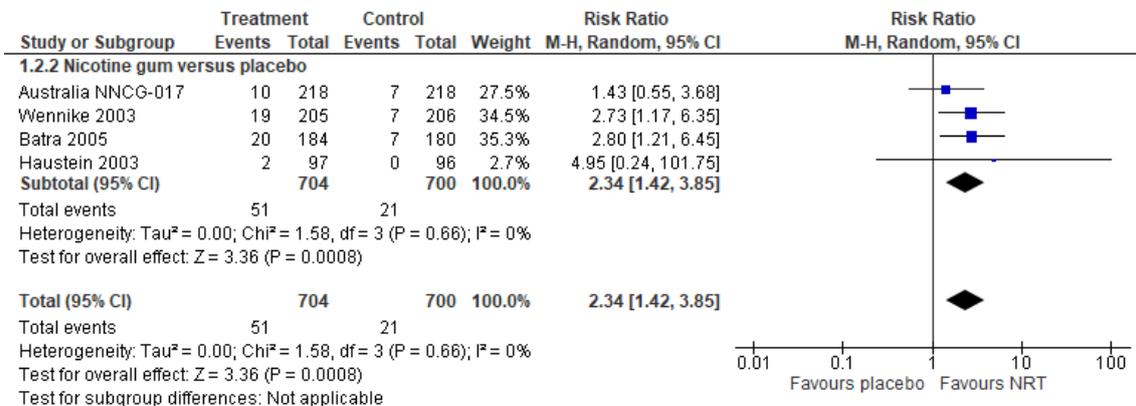
Na análise de subgrupos a goma de nicotina reduziu significativamente a probabilidade de fumar quando comparada com o placebo (RR 2,37, IC 95% 1,27 a 4,40, I² = 34%, 1404 participantes) (figura 5).

FIGURA 5. GOMA DE NICOTINA PARA AUXILIAR NA REDUÇÃO DO TABAGISMO VERSUS PLACEBO, RESULTADO: 1.1 REDUÇÃO NO NÚMERO DE CIGARROS/DIA DE > 50% DA LINHA DE BASE OU CESSAÇÃO.



Na cessação do tabagismo a longo prazo o efeito foi estatisticamente significativo a favor da goma quando comparada com placebo (figura 6).

FIGURA 6. GOMA DE NICOTINA NA REDUÇÃO DO TABAGISMO COMPARADA COM PLACEBO NA CESSAÇÃO DO TABAGISMO NO SEGUIMENTO A LONGO PRAZO



Uma metanálise em rede avaliou os efeitos da TRN, bupropiona e vareniclina e outros medicamentos com relação ao placebo e comparadas entre si na abstinência de longo prazo (seis meses ou mais) de tabaco, bem como os eventos adversos relacionados a cada terapia. (23)

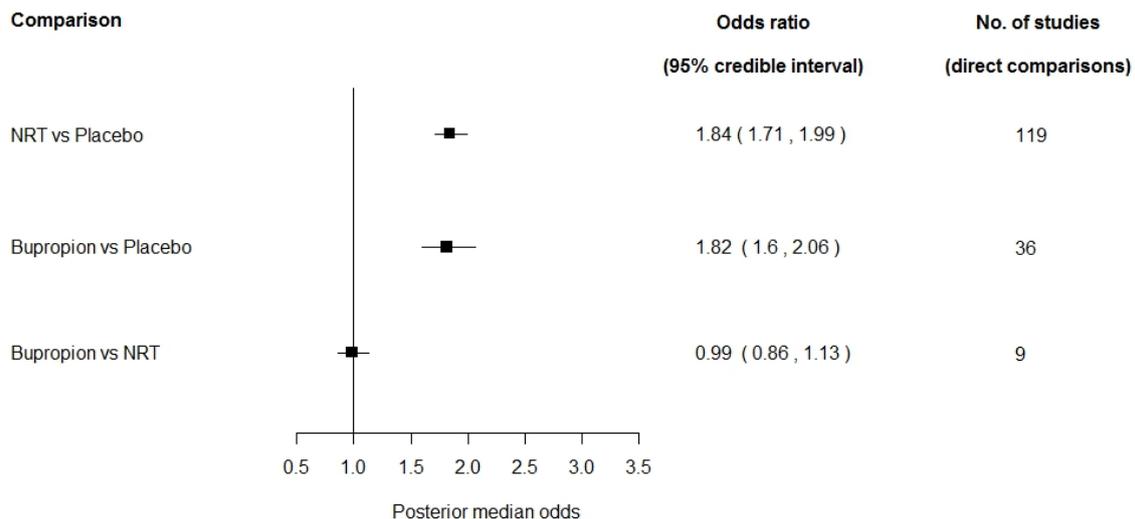
O estudo se limitou apenas às revisões Cochrane, sendo que estas incluíram ensaios clínicos randomizados. Em geral, os participantes dos estudos eram fumantes adultos que foram alocados nos braços de tratamentos: terapia de reposição de nicotina (TRN), antidepressivos



(bupropiona e nortriptilina), agonistas parciais de receptores nicotínicos (vareniclina e citisina), ansiolíticos, antagonistas seletivos dos receptores canabinoides do tipo 1 (rimonabanto), entre outros que não são foco deste relatório. O desfecho primário para avaliação do benefício da intervenção foi a constatação de abstinência contínua ou prolongada por um período mínimo de seis meses a partir do início do tratamento. O desfecho secundário relatado foi a incidência dos eventos adversos graves associados a cada tratamento.

Doze revisões de tratamentos específicos foram incluídas na metanálise. As análises cobriram 267 estudos, envolvendo 101.804 participantes. A primeira metanálise de rede para cessação do tabagismo mostra que as chances de abandono são significativamente maiores para aqueles que fizeram uso de TRN ou bupropiona sobre o placebo. O odds ratio (OR) para TRN contra placebo é de 1,84; 95% intervalo credível (CredI) 1,71 a 1,99, e para bupropiona contra placebo 1,82; 95% CredI 1,60 a 2,06. A comparação entre bupropiona e TRN sugere nenhuma vantagem para qualquer tratamento, com um OR de 0,99; 95% CredI 0,86 a 1,13 (Figura1).

FIGURA 7. CESSAÇÃO DO TABAGISMO COM FARMACOTERAPIA DE PRIMEIRA LINHA COMPARADO COM PLACEBO E ENTRE SI.



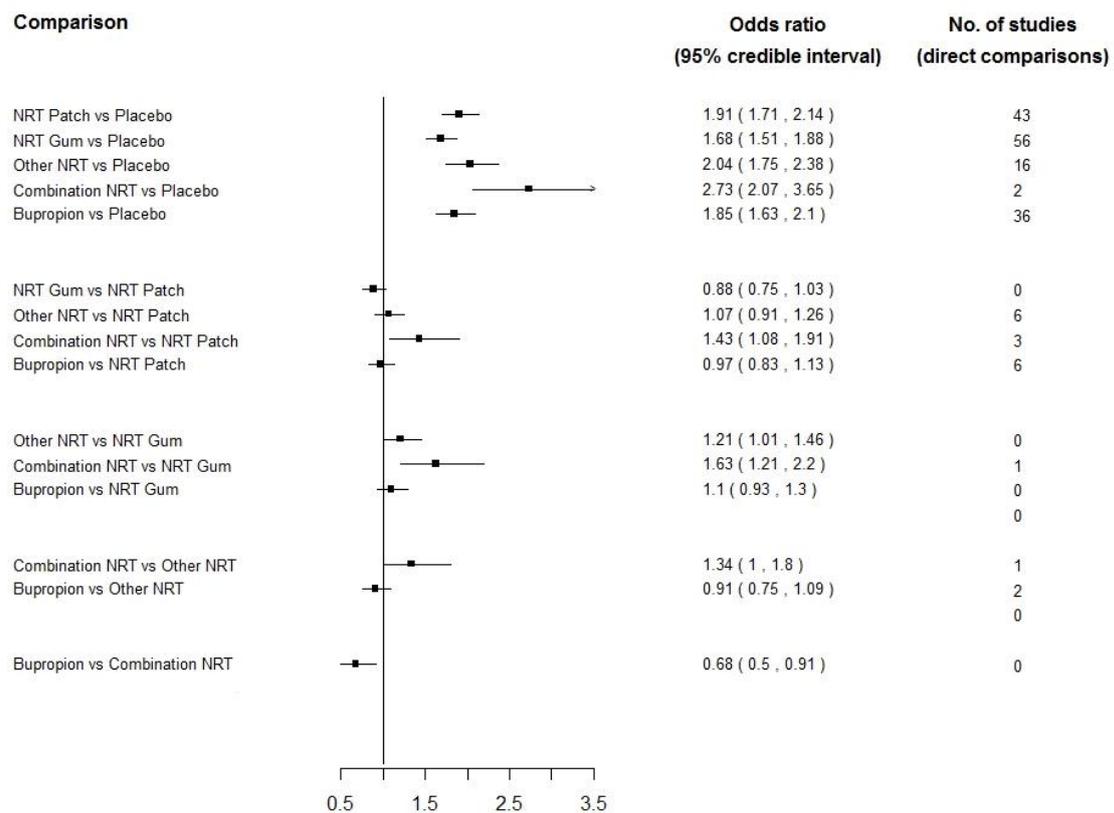
Obs.: os resultados referentes a outras tecnologias que não são foco deste relatório foram suprimidas.

A segunda metanálise de rede dividiu a TRN em quatro subgrupos: adesivo, goma, combinação TRN e “outras” TRN (por exemplo, inaladores, “sprays”, comprimidos e pastilhas).



Às quatro categorias de TRN apresentaram resultados similares quando testadas umas contra as outras, com exceção da categoria “outras TRN”, que foi marginalmente mais efetiva que a goma de mascar de nicotina (OR 1,21; 95% Icred 1,01 a 1,46).

FIGURA 8. CESSAÇÃO DO TABAGISMO COM PATCH, GOMA, COMBINAÇÃO TRN E "OUTRAS" TRN (POR EXEMPLO, INALADORES, SPRAYS, COMPRIMIDOS E PASTILHAS) COMPARADOS COM PLACEBO E ENTRE SI.



Nem a nortriptilina nem a bupropiona demonstraram ser capazes de aumentar o efeito da TRN, se comparadas à TRN isolada.

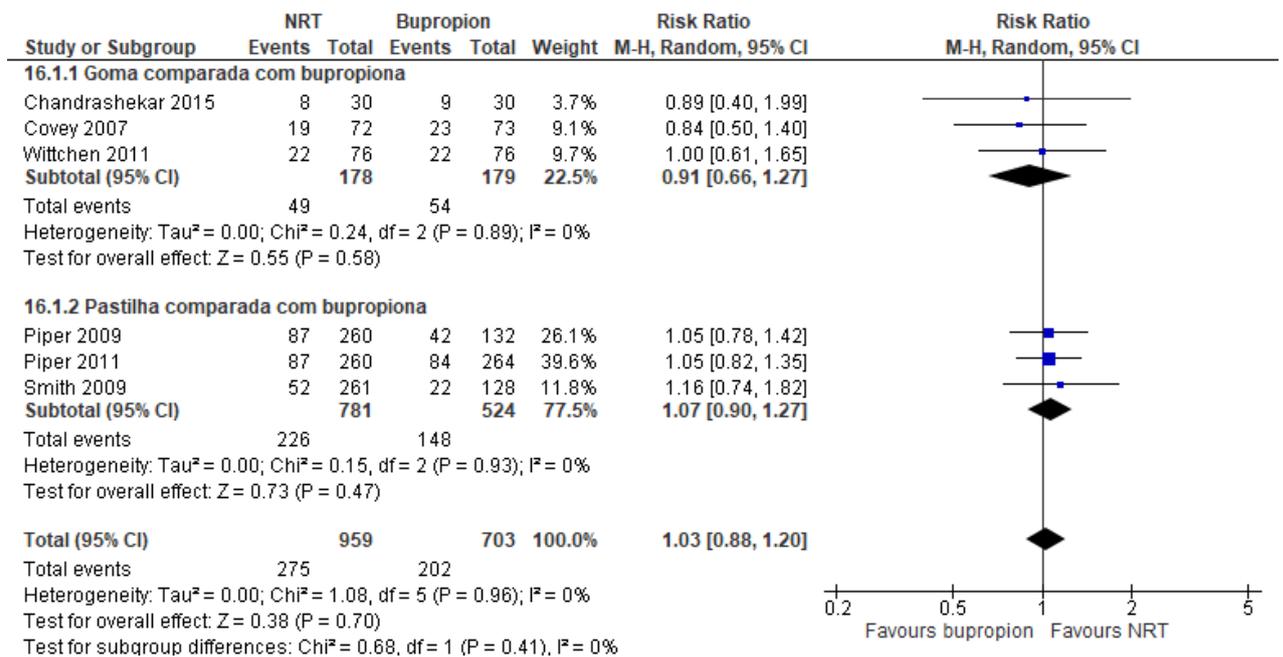
A atualização da revisão de Stead et al., 2012 resultou em quatro ensaios clínicos randomizados. Um destes ensaios não foi incluído na revisão original, pois, os autores investigaram a eficácia do tratamento de manutenção com bupropiona e / ou goma de nicotina para reduzir a recidiva no fumo; no entanto, foi resgatado para a realização da metanálise de comparação das TRN abordadas neste relatório com o cloridrato de bupropiona. (24) O outro ensaio que comparou às duas tecnologias foi o de Piper e colaboradores, onde o objetivo do estudo foi compreender as relações entre transtornos de ansiedade e dependência do tabaco,



sintomas de abstinência, resposta à farmacoterapia para cessação do tabagismo e capacidade de parar de fumar. (25) A cessação do tabagismo na atenção primária, em 167 centros na Alemanha, foi explorada por Wittchen e colaboradores e incluído na análise. (26) E por fim, foi incluído o estudo de Chandrashekar, et al. que avaliaram as diferentes modalidades para o gerenciamento da dependência da nicotina. (27)

A partir destes novos estudos incluídos, a metanálise mostrou que não houve diferença significativa entre goma ou pastilha de nicotina quando comparadas com bupropiona na cessação do tabagismo (goma/bupropiona: RR 0,91 IC95%0,66-1,27; pastilha/bupropiona: RR 1,07 IC95%0,90-1,27) e entre as TRN e bupropiona (RR 1,03 IC95%0,88-1,20), conforme demonstrado na figura 7.

FIGURA 9. GOMA E/OU PASTILHA DE NICOTINA COMPARADA COM A BUPROPIONA NA CESSAÇÃO DO TABAGISMO



- **SEGURANÇA**

TRN: Eventos adversos

Os estudos incluídos na revisão de Stead, et al. 2012, mostraram extensa variação ao relatar a natureza, o tempo e a duração dos sintomas. Os principais efeitos colaterais geralmente



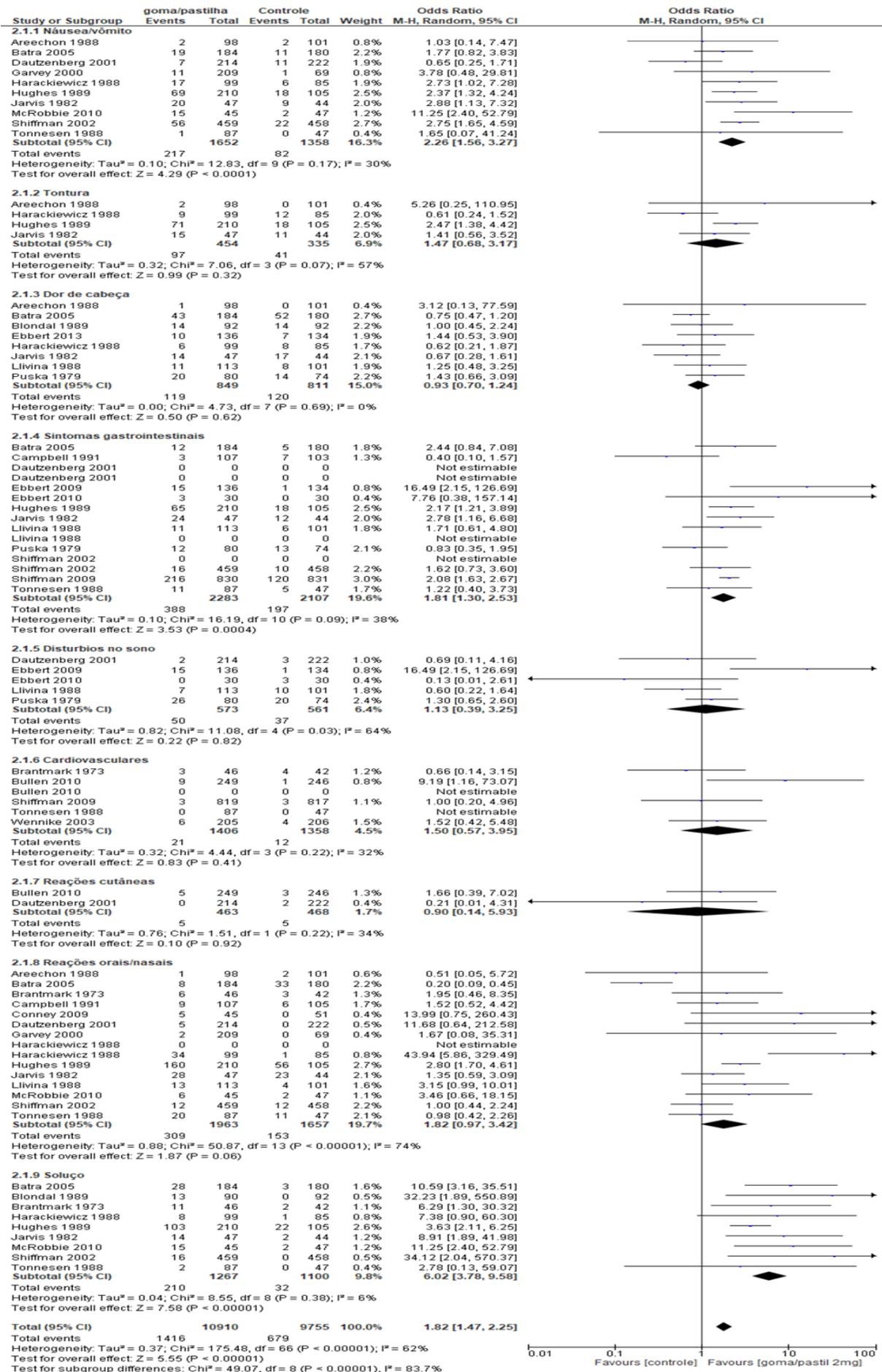
relatados com goma de nicotina incluem soluços, distúrbios gastrointestinais, dor no maxilar e problemas orodentais. (28; 29).

Revisões e ensaios que exploram a incidência de eventos adversos entre pessoas com doença cardíaca não encontraram aumento de risco (30; 31). Os quatro ensaios que avaliaram o uso de TRN em mulheres grávidas não detectaram aumentos significativos em eventos adversos graves entre os grupos de tratamento. A revista *Prescrire international* (Paris), em 2015, publicou uma revisão descrevendo que a terapia de reposição de nicotina expõe os pacientes ao risco de palpitações, mas raramente a distúrbios cardíacos graves, mesmo em indivíduos com história cardiovascular. (32)

Apesar do registro de segurança da TRN, uma metanálise de eventos adversos associados a ela (Mills, et al. 2010) contemplada por 92 ECR envolvendo 32.185 participantes e 28 estudos observacionais com 145.205, levantaram questões sobre um possível excesso de dores no peito e palpitações cardíacas entre usuários de TRN em comparação com placebo, com um risco aumentado de OR 2.06 (IC95% 1,51-2,82, P <0,001). Além de náuseas e vômitos (OR 1,67, IC 95% 1,37-2,04, P <0,001); queixas gastrointestinais (OR 1,54, IC 95%, 1,25-1,89, P <0,001); e insônia (OR 1,42, IC 95%, 1,21-1,66, P <0,001). A TRN administrada oralmente foi associada à dor na boca e garganta (OR 1,87, IC 95%, 1,36-2,57, P <0,001); úlceras orais (OR 1,49, IC 95%, 1,05-2,20, P <0,001); soluços (OR 7,68, IC 95%, 4,59-12,85, P <0,001) e tosse (OR 2. 89, IC 95%, 1,92-4,33, P <0,001). Replicamos esse exercício e análise de coleta de dados nos estudos incluídos e excluídos que avaliaram a goma ou pastilha de nicotina, na revisão da TRN.

Na estimativa, considerando apenas os estudos que avaliaram a goma e a pastilha, estas não foram estatisticamente diferentes do controle na ocorrência de palpitações e eventos cardiovasculares (OR 1,50; IC95% 0,57 a 3,95). No entanto, os eventos adversos com maiores chances de ocorrência em usuários de gomas e pastilhas de nicotina foram: náusea/vômito (OR 2,26, IC95% 1,56 a 3,27), sintomas gastrointestinais (OR 1,81 IC95% 1,30 a 2,53) e soluço (OR 6,02 IC95% 3,78 a 9,58) (figura 8). Estas descobertas devem ser tratadas com cautela, devido a grandes disparidades na escala e na variedade de notificações de eventos adversos em todos os ensaios.

FIGURA 10. METANÁLISE DE EVENTOS ADVERSOS RELATADOS NOS ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS, INCLUÍDOS E EXCLUÍDOS DO ESTUDO DE STEAL. ET AL. 2012.





5.3 Análise de Impacto Orçamentário

Para estimativa do impacto orçamentário no SUS resultante da exclusão da nicotina em goma de mascar para tratamento de pessoas que queiram cessar o tabagismo, a população elegível a este tratamento foi derivada utilizando a média das aquisições da tecnologia entre 2014 e 2017 (TABELA 4) e a posologia definida no Caderno de Atenção Básica nº 40 – O cuidado da pessoa tabagista. Dado que a posologia varia conforme o consumo diário de cigarros, a proporção de pessoas que fumam mais ou menos que 20 cigarros por dia foi obtida da VIGITEL BRASIL (Tabela 5). Dessa forma, considerou-se que 3.377 pessoas em média utilizaram nicotina em goma de mascar e esse valor foi considerado para cada ano desta análise.

TABELA 4. QUANTIDADE DE GOMAS DE MASCAR CONTENDO NICOTINA ADQUIRIDAS PELO SUS, 2014 A 2017

Ano	Quantidade
2014	1.721.820
2015	1.686.870
2016	1.855.230
2017	1.483.980
Média	1.686.975

TABELA 5. MÉDIA PONDERADA POR POSOLOGIA DE GOMAS DE MASCAR CONTENDO NICOTINA

Consumo	Proporção VIGITEL BRASIL (%)	Quantidade de gomas de mascar para o tratamento	Média ponderada de gomas de mascar para o tratamento
< 20 cigarros/dia	73	392	499,61
> 20 cigarros/dia	27	784	

Como premissas, considerou-se que 1) a exclusão da nicotina em goma de mascar representaria a indisponibilidade imediata dessa tecnologia no SUS, 2) que 30% da população em uso da tecnologia migraria para o uso de bupropiona e 3) que 70% da população em uso da tecnologia migraria para nicotina em adesivo transdérmico.

O valor gasto com as tecnologias de reposição de nicotina foi calculado com base nos valores unitários de aquisição pelo SUS (Tabela 6) e na posologia definida no Caderno de Atenção Básica nº 40 – O cuidado da pessoa tabagista, que é diferente para pessoas que fumam mais ou menos que vinte cigarros por dia. Dessa forma, com base na proporção dessas pessoas conforme VIGITEL BRASIL, definiu-se a média anual de uso dessas tecnologias e o respectivo custo (tabelas Tabela 7 e Tabela 8). Já para bupropiona, como não há variação de posologia de acordo com a



quantidade de cigarros utilizados diariamente, considerou-se o produto entre o valor unitário de aquisição pelo SUS e a quantidade de comprimidos para o tratamento completo (doze semanas) (Tabela 9).

TABELA 6. PREÇOS UNITÁRIOS NO SUS DE TRATAMENTOS PARA CESSAÇÃO DO TABAGISMO

Medicamento	Apresentação	Preço unitário (R\$)
Bupropiona	comprimido 150mg	0,1832
Goma de nicotina	tablete 2mg	0,9050
Adesivo nicotina	Adesivo transdérmico 7mg	1,2260
	Adesivo transdérmico 14mg	1,4942
	Adesivo transdérmico 21mg	1,7051

TABELA 7. CUSTO MÉDIO PONDERADO POR POSOLOGIA DE GOMAS DE MASCAR CONTENDO NICOTINA

Consumo	Proporção VIGITEL BRASIL (%)	Quantidade de gomas de mascar para o tratamento	Média ponderada de gomas de mascar para o tratamento	Custo do tratamento (R\$)
< 20 cigarros/dia	73	392	499,61	452,15
> 20 cigarros/dia	27	784		

TABELA 8. CUSTO MÉDIO PONDERADO POR POSOLOGIA DE ADESIVOS TRANSDÉRMICOS DE NICOTINA

Consumo	Proporção VIGITEL BRASIL (%)	Quantidade de adesivos para o tratamento	Custo de tratamento por paciente (R\$)	Custo do tratamento (R\$)
< 20 cigarros/dia	73	28 de 14 mg + 28 de 7 mg	76,1656	R\$ 89,2715
> 20 cigarros/dia	27	28 de 21 mg + 28 de 14 mg + 28 de 7 mg	123,9084	

TABELA 9. CUSTO MÉDIO PONDERADO POR POSOLOGIA DE BUPROPIONA

Período do tratamento	Quantidade total de comprimidos no período	Custo do tratamento (R\$)
Primeiros 3 dias	3	30,2280
Do 4º ao 84º dia	162	

Com isso, observa-se um decréscimo anual médio de, aproximadamente, R\$ 1,3 mi. Dessa forma, a estimativa representa 84,2% do gasto anual médio calculado. Em cinco anos, o



impacto orçamentário representaria redução de, aproximadamente, R\$ 6,4 mi com tecnologias para cessação do tabagismo (Tabela 10).

TABELA 10. ESTIMATIVA DO IMPACTO ORÇAMENTÁRIO COM A EXCLUSÃO DA GOMA DE MASCAR CONTENDO NICOTINA

Ano	Gasto sem exclusão (R\$)	Gasto com exclusão (R\$)	Impacto Orçamentário (R\$)
2019	1.526.712,38	241.624,06	1.285.088,31
2020	1.526.712,38	241.624,06	1.285.088,31
2021	1.526.712,38	241.624,06	1.285.088,31
2022	1.526.712,38	241.624,06	1.285.088,31
2023	1.526.712,38	241.624,06	1.285.088,31
Total	7.633.561,88	1.208.120,31	6.425.441,56

5.4 Avaliação por outras agências de ATS

A agência de avaliação de tecnologias em saúde da Inglaterra, National Institute for Health and Care Excellence (NICE), recomenda o que o órgão responsável pela cessação do tabagismo ofereça todos os tipos de produtos licenciados com nicotina para pessoas que fumam, como parte de uma estratégia de redução de danos (individualmente ou em combinação). Segundo a agência os produtos licenciados com nicotina são uma maneira segura e eficaz de reduzir a quantidade de pessoas que fumam. Eles podem ser usados como um substituto completo ou parcial do tabaco, seja a curto ou a longo prazo. (34)

Em 2010, a agência Canadense, CADTH, realizou uma avaliação abrangente da tecnologia da saúde (HTA) das terapias medicamentosas para a cessação do tabagismo, incluindo uma revisão sistemática da literatura, metanálise, avaliação econômica, impacto orçamentário e abalo nos serviços de saúde. Na população em geral, as terapias de reposição de nicotina (adesivo, goma, pastilhas, “spray”, inalador e sublingual), bupropiona e vareniclina foram todas eficientes no auxílio para a cessação do tabagismo em comparação com o placebo. Não houve diferenças na eficácia entre bupropiona e TRN. Todos os grupos tratados com farmacoterapia apresentaram maiores taxas de recaída do que os grupos com placebo. (35)

A terapia de reposição de nicotina está inclusa na lista de modelos de medicamentos essenciais da Organização Mundial de Saúde, esta apresenta um elenco de necessidades mínimas para um sistema básico de cuidados em saúde, listando os mais eficazes, seguros e econômicos para condições prioritárias. As condições prioritárias são selecionadas com base na



relevância atual e estimada da saúde pública futura e potencial para um tratamento seguro e econômico. (36)

5.5 Considerações gerais

A terapia de reposição de nicotina em que sua eficácia é confirmada em vários estudos publicados. Ressalta-se aqui que não foram encontradas diferenças significativas entre as TRN avaliadas (goma e pastilha), bem como diferenças entre as outras TRN existentes. Não foi encontrado também, diferença de eficácia entre a goma, a pastilha de nicotina e a bupropiona. Os eventos adversos destas terapias devem ser considerados na escolha de um tratamento antitabagista. Ressalta-se também a superioridade frente a bupropiona quando as TRN são usadas em combinação, obtendo resultados satisfatórios na cessação do tabagismo. Atualmente existem três TRN no SUS, a goma, a pastilha e o adesivo de nicotina.

Com a exclusão de uma TRN do SUS, observa-se um decréscimo anual médio de, cerca de, R\$ 1,3 mi. Dessa forma, a estimativa representa 84,2% do gasto anual médio calculado. Em cinco anos, o impacto orçamentário representaria redução de R\$ 6,4 mi com tecnologias para cessação do tabagismo.

6. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros da plenária da CONITEC, pontuaram a falta de fornecedores para obtenção da pastilha de nicotina e o crescente desperdício da goma de nicotina no sistema público. Também foi explanado que a combinação de terapias medicamentosas aumentam a eficácia do tratamento antitabagismo. Assim, os membros presentes na 66ª Reunião da CONITEC em 09/05/2018, deliberaram que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à exclusão no SUS da pastilha de nicotina, mantendo o fornecimento de gomas.

7. REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2010. Description of the global burden of NCDs, their risk factors and determinants. Geneva: World Health Organization; 2011.
2. CANADIAN CANCER SOCIETY. Canadian cancer statistics 2015. Toronto, 2015.



3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210. Epub 2014 Oct 9.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Informática do SUS. Sistema de informações sobre mortalidade. Brasília, DF, 2017. Disponível em: <<http://www.datasus.gov.br>>.
5. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. – Rio de Janeiro: INCA, 2017.
6. Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Pruss-Ustun A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet* 2011; 377:139-46.
7. STEWART, B. W.; WILD, C. P. (Ed.). *World Cancer Report: 2014*. Lyon: IARC, 2014.
8. PINTO, Márcia Teixeira; PICHON-RIVIERE, Andres; BARDACH, Ariel. Estimativa da carga do tabagismo no Brasil: mortalidade, morbidade e custos. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 31, n. 6, p. 1283-1297, June 2015. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2015000601283&lng=en&nrm=iso>. access on 15 Mar. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00192013>.
9. PINTO, Márcia Teixeira; PICHON-RIVIERE, Andres; BARDACH, Ariel. Estimativa da carga do tabagismo no Brasil: mortalidade, morbidade e custos. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 31, n. 6, p. 1283-1297, June 2015. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2015000601283&lng=en&nrm=iso>. access on 15 Mar. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00192013>.
10. Instituto Nacional de Câncer (Brasil). Organização Pan-Americana da Saúde. Pesquisa especial de tabagismo – PETab: relatório Brasil / Instituto Nacional de Câncer. Organização Pan-Americana da Saúde. – Rio de Janeiro: INCA, 2011. 199 p.: il.
11. Projeto ITC (Maio de 2014). Relatório do Projeto ITC-Brasil. Resultados das Ondas 1 e 2 da Pesquisa (2009-2013). Universidade de Waterloo, Waterloo, Ontário, Canadá; Ministério da Saúde, Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA); Ministério da Justiça, Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas (SENAD); Fundação do Câncer; Aliança de Controle do Tabagismo (ACTbr); e Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Centro de Estudos sobre Tabaco e Saúde (CETAB).
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. *Vigitel Brasil 2016: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico: estimativas sobre frequência e distribuição sociodemográfica de fatores de risco e proteção para doenças crônicas nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal em 2016* / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos não Transmissíveis e Promoção da Saúde. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 160p.: il. ISBN 978-85-334-2479-1.
13. REICHERT, Jonatas et al. Diretrizes para cessação do tabagismo - 2008. *J. bras. pneumol.*, São Paulo, v. 34, n. 10, p. 845-880, Oct. 2008. Available from



- <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132008001000014&lng=en&nrm=iso>. Access on 15 Mar. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132008001000014>.
14. MENDES, Andréa Cristina Rosa et al. Custos do Programa de Tratamento do Tabagismo no Brasil. *Rev. Saúde Pública, São Paulo*, v. 50, 66, 2016. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102016000100245&lng=en&nrm=iso>. access on 15 Mar. 2018. Epub Nov 10, 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/s1518-8787.2016050006303>.
 15. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer - INCA. Coordenação de Prevenção e Vigilância (CONPREV). Prevenção e Vigilância (CONPREV). Abordagem e Tratamento do Fumante - Consenso 2001. Rio de Janeiro: INCA, 2001 38p. il
 16. West R, Shiffman S. Effect of oral nicotine dosing forms on cigarette withdrawal symptoms and craving: a systematic review. *Psychopharmacology Berl* 2001;155:115-22.
 17. Henningfield JE, Fant RV, Buchhalter AR, Stitzer ML. Pharmacotherapy for nicotine dependence. *CA Cancer J Clin*. 2005;55(5):281-99; quiz 322-3, 325
 18. Le Foll B, George TP. Treatment of tobacco dependence: integrating recent progress into practice. *CMAJ*. 2007;177(11):1373-80. Erratum in: *CMAJ*. 2008 Mar 11;178(6):732
 19. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(1):CD000031.
 20. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11:CD000146. doi: 10.1002/14651858.CD000146.pub4. Review.
 21. Dautzenberg B, Peiffer G, Toulouse F, Yvinec MJ, Jacob N, Kienzler JL. Randomized trial assessment of nicotinell lozenge 1mg, a new oral nicotine replacement therapy. Abstract Book. Society for Research on Nicotine and Tobacco 3rd European Conference, Paris. 2001:55.
 22. Lindson-Hawley N, Hartmann-Boyce J, Fanshawe TR, Begh R, Farley A, Lancaster T. Interventions to reduce harm from continued tobacco use. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 13;10:CD005231. Review. PubMed PMID: 27734465.
 23. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 May 31 ;(5):CD009329. doi: 10.1002/14651858.CD009329.pub2. Review. PubMed PMID: 23728690.
 24. Covey LS, Glassman AH, Jiang H, Fried J, Masmela J, LoDuca C, Petkova E, Rodriguez K. A randomized trial of bupropion and/or nicotine gum as maintenance treatment for preventing smoking relapse. *Addiction*. 2007 Aug;102(8):1292-302.
 25. Piper ME, Cook JW, Schlam TR, Jorenby DE, Baker TB. Anxiety diagnoses in smokers seeking cessation treatment: relations with tobacco dependence, withdrawal, outcome and response to treatment. *Addiction*. 2011 Feb;106(2):418-27. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03173.x. Epub 2010 Oct 25.
 26. Piper ME, Cook JW, Schlam TR, Jorenby DE, Baker TB. Anxiety diagnoses in smokers seeking cessation treatment: relations with tobacco dependence, withdrawal, outcome and response to treatment. *Addiction*. 2011 Feb; 106(2):418-27. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.03173.x. Epub 2010 Oct 25.



27. Chandrashekar M, Sattar FA, Bondade S, Kumar KK. A comparative study of different modalities of treatment in nicotine dependence syndrome. *Asian J Psychiatr.* 2015 Oct;17:29-35. doi: 10.1016/j.ajp.2015.07.009. Epub 2015 Aug 5.
28. Fiore MC, Jorenby DE, Baker TB, Kenford SL. Tobacco dependence and the nicotine patch. Clinical guidelines for effective use. *JAMA* 1992;268:2687-94.
29. Palmer KJ, Buckley MM, Faulds D. Transdermal Nicotine. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy as an aid to smoking cessation. *Drugs* 1992;44:498-529.
30. Joseph AM, Fu SS. Safety issues in pharmacotherapy for smoking in patients with cardiovascular disease. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2003;45:429-41.
31. Working Group for the Study of Transdermal Nicotine. Nicotine replacement therapy for patients with coronary artery disease. Working Group for the Study of Transdermal Nicotine in Patients with Coronary artery disease. *Archives of Internal Medicine* 1994;154:989-95.
32. Cardiac adverse effects of nicotine replacement therapy. *Prescrire Int.* 2015 Dec;24(166):292-3. Review.
33. Mills EJ, Wu P, Lockhart I, Wilson K, Ebbert JO. Adverse events associated with nicotine replacement therapy (NRT) for smoking cessation. A systematic review and meta-analysis of one hundred and twenty studies involving 177,390 individuals. *Tob Induc Dis.* 2010 Jul 13;8:8. doi: 10.1186/1617-9625-8-8.
34. National Institute for Health and Care Excellence 2013. Smoking: harm reduction. Public health guideline [PH45] Published date: June 2013 Last updated: July 2013.
35. Pharmacologic-based strategies for smoking cessation: clinical and costeffectiveness analyses. Ottawa: CADTH; 2010 Sep; amended 2011 Oct. [cited 2016 Feb 3]. (Technology report; no. 130). Available from: https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/H0486_Smoking_Cessation_tr_e.pdf.
36. 20th WHO Model List of Essential Medicines (March 2017).



8. ANEXOS

QUADRO 1. CARACTERÍSTICAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS

Estudo/ Desenho do estudo / Origem	População / Duração do estudo	Intervenção e comparador	Desfechos	Resultados RR (IC 95%)
Stead, et al. 2013 Revisão Sistemática com metanálise EUA	Fumantes adultos 51265 pacientes /119 ensaios	Terapia de reposição de nicotina 1. Qualquer TRN vs placebo (goma, pastilha, adesivo, etc)	Cessação do tabagismo	
Limita�es: Em 1.1, 2 ensaios (Shiffman 2002, Shiffman 2009) dividiram-se em compara�es de dosagem separadas. 26% dos estudos classificados como de baixo risco de parcialidade para randomiza�o e 5% em alto risco. Excluir todo menos um risco baixo fez pouca diferença. 65% relataram abstinência sustentada e 80% mediram para 12 m ou mais. Um terço relatou algum tipo de cegueira.				
Nana et al. 2013 ⁴	Pacientes com DPOC moderada a grave GOLD II - IV (n = 213)	Tiotrópio 5 mcg/dia (n = 107) X	Hospitaliza�o Mortalidade	RR = 0,86 (0,71-1,10) RR = 0,99 (0,89-1,05)



ECR duplo cego, multicêntrico Finlândia	Duração: 6 meses	Salmeterol 50 mcg 2x/dia (n = 106)		
Limitações: Tempo de seguimento curto para avaliar os desfechos.				
Banana et al. 2014 ⁵ ECR aberto e controlado por placebo Portugal	Pacientes com DPOC grave, GOLD IV (n = 134) Duração: 2 anos	Tiotrópio 5 mcg/dia (n = 70) X Placebo (64)	Mortalidade	RR = 0,99 (0,80-1,15)
Limitações: erros de randomização, alocação não sigilosa, existência de cross-over, não cegamento, comparadores inadequados Estudo aberto e comparado a placebo				

TABELA 11. AMSTAR

AMSTAR	Stead et al. 2012	Lindson-Hawley et al. 2016	Cahill, et al. 2013	Mills, et al. 2010
1. Foi fornecido um projeto a priori?	Não	Não	Não	Não
2. Seleção de estudos e extração de dados foi realizada duplamente?	sim	sim	sim	sim



3. Foi realizada uma pesquisa/busca bibliográfica abrangente?	sim	sim	sim	
4. A situação da publicação (por exemplo, literatura cinzenta) foi utilizado como um critério de inclusão?	sim	sim	não	sim
5. Foi fornecida uma lista de estudos (incluídos e excluídos)?	sim	sim	sim	não
6. Foram fornecidas as características dos estudos incluídos?	sim	sim	sim	
7. A qualidade científica dos estudos incluídos foi avaliada e documentada?	sim	sim	sim	sim
8. A qualidade científica dos estudos incluídos foi utilizada de forma adequada na formulação das conclusões?	sim	sim	sim	sim
9. Os métodos foram usados para combinar os resultados de estudos adequados?	sim	sim	sim	sim
10. A probabilidade de viés de publicação foi avaliada?	sim	sim	sim	
11. O conflito de interesses foi informado?	sim	sim	sim	
Total	10	10	9	9

QUADRO 2. RESUMO DAS CONCLUSÕES PARA A COMPARAÇÃO PRINCIPAL (GOMA/PASTILHA COMPARADO COM CONTROLE)

Pergunta: Terapia de reposição de nicotina (goma e pastilha) comparado a controle para cessação do tabagismo



Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Terapia de reposição de nicotina (goma e pastilha)	controle	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Cessação do tabagismo (seguimento: média 6+ meses)												
55	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave	nenhum	1825/10696 (17.1%)	1242/11870 (10.5%)	RR 1.45 (1.34 para 1.57)	43 mais por 1.000 (de 33 mais para 55 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	A maioria dos estudos julgou estar em risco baixo ou pouco claro de viés, e dado o grande número de estudos, � improvável que as limita�es afetem a confiança geral no efeito. Houve amplos intervalos de confiança por isso abaixou um nível devido � imprecisão

IC: interval de confiança; RR: razão de risco

QUADRO 3. RESUMO DAS CONCLUSÕES PARA A COMPARA O PRINCIPAL (GOMA/PASTILHA COMPARADO COM CONTROLE)

Pergunta: Goma/pastilha comparado a bupropiona para cessa o do tabagismo



Certainty assessment							Nº de pacientes		Efeito		Certainty	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	Goma/pastilha	bupropiona	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
Cessação do tabagismo (seguimento: média 6+ meses)												
6	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	não grave	grave	nenhum	275/959 (28.7%)	202/703 (28.7%)	RR 1.03 (0.88 para 1.20)	9 mais por 1.000 (de 34 menos para 57 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	

IC: interval de confiança; HR: razão de risco