

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
da Cessação do Tabagismo

Dezembro/2019



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2019

Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC).

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Essa lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), tem como atribuição incorporar, excluir ou alterar o uso de tecnologias em saúde, tais como medicamentos, produtos e procedimentos, bem como constituir ou alterar Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDTs).

Os PCDTs são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

O objetivo de um PCDT é garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS, de forma a garantir sua sustentabilidade. Podem ser utilizados como materiais educativos para os profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDTs devem incluir recomendações de diagnóstico, condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia ou de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante provocada pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação reforçou a utilização da análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos PCDTs, explicitando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDTs, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu, na CONITEC, uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos PCDTs, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDTs vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria



de Atenção à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos.

Após concluídas as etapas de definição do tema e do escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento para contribuição de toda a sociedade, por meio de consulta pública pelo prazo de 20 dias, antes de sua deliberação final e publicação. A consulta pública representa uma importante etapa de revisão externa dos PCDTs.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDTs, pelos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como pela atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por 13 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: Agência Nacional de Vigilância Sanitária (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). Cabe 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.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.



APRESENTAÇÃO

A proposta de elaboração do PCDT da Cessação do Tabagismo é uma demanda efetuada pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA), através do Programa Nacional de Controle do Tabagismo (PNCT).

DELIBERAÇÃO INICIAL

Na 84.^a Reunião Ordinária da Conitec, realizada nos dias 04 e 05 de dezembro de 2019, os membros presentes emitiram deliberação favorável à proposta de PCDT, recomendando que o texto fosse submetido à consulta pública para o recebimento de contribuições da sociedade, de cunho científico ou relato de experiência, de forma a avaliar o interesse da população pelo tema, bem como agregar informações que possam contribuir com o texto preliminarmente proposto.



PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS BRASILEIRAS DA CESSAÇÃO DO TABAGISMO

1 – INTRODUÇÃO: DEFINIÇÃO, CONTEXTO E FINALIDADE

O tabagismo é considerado uma doença epidêmica decorrente da dependência à nicotina, classificada no grupo de transtornos mentais e de comportamento devido ao uso de substâncias psicoativas na 10ª Classificação Internacional de Doenças (CID-10). Além de ser uma doença, é fator causal de aproximadamente 50 outras doenças incapacitantes e fatais, como câncer, doenças cardiovasculares e respiratórias crônicas (1).

Segundo estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS), o fumo é responsável por 71% das mortes por câncer de pulmão, 42% das doenças respiratórias crônicas e aproximadamente 10% das doenças cardiovasculares, além de ser fator de risco para doenças transmissíveis, como a tuberculose (2). Para o ano de 2030 foram estimadas em torno de 8 milhões de mortes em todo o mundo por doenças tabaco relacionadas, caso não sejam adotadas medidas para o controle e cessação do tabagismo (3).

Como uma resposta a esse grave problema de saúde pública, desde 1989 a governança do controle do tabagismo no Brasil passou a ser articulada pelo Ministério da Saúde (MS), por meio do Instituto Nacional de Câncer (INCA), o que inclui um conjunto de ações nacionais que compõem o Programa Nacional de Controle do Tabagismo (PNCT). O Programa tem como objetivo geral reduzir a prevalência de fumantes e, conseqüentemente, a morbimortalidade relacionada ao consumo de derivados do tabaco no Brasil, seguindo um modelo lógico onde ações educativas, de comunicação, de atenção à saúde, junto com ações legislativas e econômicas, se potencializam para prevenir a iniciação do tabagismo, promover a cessação do tabagismo e proteger a população dos riscos do tabagismo passivo, alcançando, assim, o objetivo proposto (4).

Em novembro de 2005 o Brasil tornou-se Estado Parte da Convenção Quadro para Controle do Tabaco, primeiro tratado internacional de Saúde Pública negociado sob os auspícios da OMS, que coloca diante dos países que o ratificaram o desafio de implementar medidas intersetoriais relacionadas à redução da demanda e da oferta dos produtos de tabaco. Com a ratificação deste tratado pelo Brasil sua implementação nacional ganhou o status de Política de Estado – a Política Nacional de Controle do Tabaco. Com isso, o Programa Nacional de Controle do Tabagismo passa a ter como objetivo a implementação da CQCT no âmbito da saúde e apoio fundamental na adoção de medidas intersetoriais (5,6).



Como resultado de todo esse esforço, a prevalência do tabagismo vem apresentando queda a partir da implementação de medidas de controle do tabaco que incluem, além de educação da população sobre os danos à saúde, medidas legislativas como restrições à propaganda, comercialização e proibição do uso de produtos fumígenos, derivados ou não do tabaco em locais fechados. Entre os homens a prevalência de tabagismo declinou de 43,3% em 1989 para 18,9% em 2013 e entre as mulheres de 27,0% em 1989 para 11,0% em 2013 (7,8).

Parte integrante do Programa Nacional de Controle do Tabagismo desde 1996 e uma das medidas descritas na Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco, as ações para promover a cessação do tabagismo têm como objetivo motivar fumantes a deixarem de fumar e aumentar o acesso dos mesmos aos métodos eficazes para tratamento da dependência à nicotina (9).

A Portaria SAS/MS nº 1575/02 instituiu o tratamento do tabagismo formalmente no SUS, porém limitando o atendimento à alta complexidade (10). A partir da publicação das Portarias GM/MS nº 1.035/04 e SAS/MS 442/04, o acesso ao tratamento foi ampliado à atenção primária à saúde (APS) e à média complexidade, houve a aprovação do Plano para Implantação da Abordagem e Tratamento do Tabagismo no SUS, o PCDT para Dependência à Nicotina e definição do financiamento dos procedimentos a serem utilizados (11,12).

Em 2013 foi publicada a Portaria nº 571 GM/MS, a qual atualizou as Diretrizes no âmbito do SUS, reforçando a APS enquanto um espaço privilegiado e estratégico para o desenvolvimento das ações de estímulo e apoio à adoção de hábitos mais saudáveis. Essa portaria também revogou a anterior, incluindo o Anexo que continha o PCDT supracitado (13).

Tal decisão foi revista por meio da Portaria SAS 761, de 21 de junho de 2016 (14), que valida as orientações técnicas do protocolo anteriormente revogado. Essa iniciativa foi atrelada ao compromisso de elaboração de um novo PCDT que desse suporte ao tratamento do tabagismo no país e estivesse em consonância com o modelo de diretrizes baseadas em evidências¹.

¹ A Lei nº 12.401 de 2011 denominou as diretrizes clínicas baseadas em evidências para o SUS como Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). Segundo a CONITEC, os PCDT são documentos que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS. Devem ser baseados em evidência científica e considerar critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das tecnologias recomendadas. (CONITEC, 2016).



2 – CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- F17.1 Transtornos devido ao uso do fumo – uso nocivo para a saúde
- F17.2 Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de fumo – síndrome de dependência
- F17.3 Transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de fumo – síndrome (estado) de abstinência
- T65.2 Efeito tóxico do tabaco e da nicotina
- Z72.0 Uso de Tabaco

3 – CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

A população tabagista a partir de 18 anos atendidas nos diferentes níveis de atenção do Sistema Único de Saúde (SUS) está contemplada nesse protocolo.

4 – METODOLOGIA DAS DIRETRIZES BRASILEIRAS

A elaboração do PCDT seguiu as recomendações do Ministério da Saúde contidas em suas diretrizes metodológicas (15). Foram realizadas buscas estruturadas por revisões sistemáticas (RS) para todas as questões abordadas nessa Diretriz. Quando não foram encontradas RS que respondessem às perguntas, foram realizadas buscas sistemáticas por ensaios clínicos randomizados (ECR) e o conjunto das evidências foi utilizado para responder aos desfechos de interesse.

Para a avaliação da qualidade da evidência disponível na literatura, foi utilizado o sistema GRADE (*Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation*), que classifica a qualidade da evidência em quatro categorias (muito baixa, baixa, moderada e alta) (16,17). Foram desenvolvidas tabelas com a sumarização das evidências na plataforma GRADEpro (18GRADEpro, 2015). A partir disso, foram elaboradas as recomendações, forte ou fraca, a favor ou contra, para cada intervenção. A descrição detalhada do método de seleção de evidências e dos resultados obtidos está disponível no Anexo (seção “Metodologia para elaboração desta diretriz”).



5 – DIAGNÓSTICO DA DEPENDÊNCIA À NICOTINA

A nicotina, substância encontrada no tabaco, é classificada como psicoativa e atua estimulando o sistema nervoso central (sistema mesolímbico), que está relacionado a motivação, sexualidade, atenção, prazer e recompensa (19,20,21).

O risco de dependência está diretamente relacionado à rapidez com a qual a substância produz seu pico de ação. Poucos segundos após a tragada do produto, a nicotina atinge o sistema de recompensa estimulando a liberação de neurotransmissores, como a dopamina, responsável pela sensação de prazer, melhora da cognição, promoção de maior controle de estímulos e emoções negativas, redução de ansiedade e apetite. Esse processo produz um reforço positivo e a necessidade de repetição de seu uso (20,21).

Outra ação é a de inibição do sistema GABA, o que produz maior e mais intensa sensação de prazer e bem-estar. Com o tempo uma maior quantidade será necessária para alcançar e manter essas sensações, caracterizando tolerância, e, portanto, o quadro de dependência química. Além disso, a nicotina apresenta meia vida de duas horas e após esse período, com a redução dos níveis plasmáticos, sintomas desagradáveis como irritação, depressão, ansiedade e aumento do apetite, podem surgir e dificultar a abstinência levando o tabagista a fumar novamente para livrar-se do desconforto (20,21,22,23).

Essas características de ação da nicotina levaram a OMS à inclusão do tabagismo no grupo de transtornos mentais e de comportamentos decorrentes do uso de substâncias psicoativas (24). São considerados como dependentes, indivíduos que tenham apresentado no ano anterior, pelo menos três dos critérios a seguir:

- Desejo forte e compulsivo para consumir a substância (fissura ou *craving*);
- Dificuldade para controlar o uso (início, término e níveis de consumo);
- Estado de abstinência fisiológica diante da suspensão ou redução, caracterizado por: síndrome de abstinência, consumo da mesma substância ou similar, com a intenção de aliviar ou evitar sintomas de abstinência (reforço negativo);
- Evidência de tolerância, ou seja, necessidade de doses crescentes da substância para obter efeitos produzidos anteriormente com doses menores;
- Abandono progressivo de outros prazeres em detrimento do uso de substâncias psicoativas;
- Aumento do tempo empregado para conseguir ou consumir a substância ou recuperar-se de seus efeitos;



- Persistência no uso apesar das evidentes consequências, como câncer pelo uso do tabaco, humor deprimido ou perturbações das funções cognitivas relacionada com a substância.

O diagnóstico de dependência da nicotina deve ser feito por meio de avaliação realizada pelo profissional de saúde que atende o usuário de tabaco, seguindo os critérios diagnósticos descritos acima. Não são utilizados exames físicos, laboratoriais ou de imagem para este fim. O profissional de saúde irá se basear no auto relato do paciente.

6 – CLASSIFICAÇÃO QUANTO AO GRAU DE DEPENDÊNCIA À NICOTINA

Para avaliar o grau de dependência à nicotina pode ser usado o Teste de Fagerström. Composto de seis perguntas, com escore variando de zero a dez, ele indica que o tabagista poderá experimentar sintomas desconfortáveis da síndrome de abstinência, quando o resultado encontrado for acima de 6 pontos (25).

Quadro 1. Teste de Fagerström para a dependência à nicotina.

Perguntas	Respostas	Pontuação
1. Quanto tempo após acordar você fuma seu primeiro cigarro?	Nos primeiros 5 minutos	3
	De 6 a 30 minutos	2
	De 31 a 60 minutos	1
	Mais de 60 minutos	0
2. Você acha difícil não fumar em lugares proibidos? ²	Sim	1
	Não	0
3. Qual o cigarro do dia que traz mais satisfação?	O 1º da manhã	1
	Os outros	0
4. Quantos cigarros você fuma por dia?	Menos de 10	0
	11-20	1
	21-30	2
	Mais de 31	3
5. Você fuma mais frequentemente pela manhã? ²	Sim	1
	Não	0
6. Você fuma mesmo doente, quando precisa ficar acamado a maior parte do tempo?	Sim	1
	Não	0
Escore Total: 0-2 = muito baixa; 3-4 = baixa; 5 = média; 6-7 = elevada; 8-10 = muito elevada		

² O teste de Fagerström não engloba todas as situações possíveis da rotina do fumante, como por exemplo: indivíduos que adotaram outras formas de uso em decorrência da legislação sobre Ambientes 100% Livres da Fumaça de Tabaco e fumam em outros locais e horários, para evitar o desconforto da síndrome de abstinência prolongada; indivíduos que fumam mais no período da noite ou interrompem o sono para fumar para sair da síndrome de abstinência, sem apresentar insônia em seguida; tabagistas ocasionais ou irregulares, que associam o tabagismo ao consumo de bebidas alcólicas.



7 – RECOMENDAÇÕES DE BOAS PRÁTICAS CLÍNICAS NO TRATAMENTO DO TABAGISMO

O artigo 14 da Convenção Quadro para Controle do Tabaco recomenda que cada país signatário elabore e divulgue diretrizes apropriadas, completas e integradas, fundamentadas em provas científicas e nas melhores práticas, tendo em conta as circunstâncias e prioridades nacionais, devendo adotar medidas eficazes para promover a cessação do consumo do tabaco, bem como o tratamento adequado à sua dependência.

O tratamento da dependência do tabaco deve estar amplamente disponível e acessível. Deve ser inclusivo, levando em conta fatores como gênero, cultura, religião, idade, escolaridade, situação socioeconômica, necessidades especiais, e eventualmente adaptadas às reais necessidades de diferentes tabagistas, e dos grupos com maior prevalência de uso do tabaco.

A fim de desenvolver o tratamento do tabagismo de forma mais rápida e com menor custo, deve ser usado ao máximo possível os recursos e infraestruturas existentes no SUS e garantir que os usuários de tabaco recebam pelo menos um aconselhamento breve em todo o sistema de saúde.

Todos os profissionais de saúde devem ser treinados para perguntar sobre o uso do tabaco, registrar as respostas nos prontuários clínicos, dar breves conselhos sobre o abandono do tabaco e encaminhar os fumantes para o tratamento mais adequado e eficaz disponível localmente. A abordagem breve deve ser implementada como um componente essencial do protocolo de atuação na saúde (9).

A abordagem breve/mínima (PAAP) consiste em perguntar, avaliar, aconselhar e preparar o fumante para que deixe de fumar, sem, no entanto, acompanhá-lo neste processo. Pode ser feita por qualquer profissional de saúde durante a consulta de rotina, sobretudo por aqueles que têm dificuldade de fazer um acompanhamento deste tipo de paciente (ex: profissionais que atuam em pronto-socorro; pronto-atendimento; triagem etc.). Esse tipo de abordagem pode ser realizado em 3 minutos durante o contato com o paciente. Vale salientar que embora não se constitua na forma ideal de atendimento, pode propiciar resultados positivos como instrumento de cessação, pois permite que um grande número de fumantes seja beneficiado com baixo custo (26).

A abordagem básica (PAAPA) consiste em perguntar, avaliar, aconselhar, preparar e acompanhar um fumante para que deixe de fumar. Também pode ser feita por qualquer profissional de saúde durante a consulta de rotina, com duração mínima de 3 minutos e máxima



de 5 minutos em cada contato. É indicada a todos os fumantes e mais recomendada que a anterior (PAAP), porque prevê o retorno do paciente para acompanhamento na fase crítica da abstinência, constituindo-se em uma importante estratégia em termos de saúde pública (26).

Diversos fatores podem afetar a cessação do tabagismo, seja aumentando ou diminuindo as chances de parar de fumar. Os estudos são heterogêneos, bem como seus resultados. Menor nível de dependência parece aumentar a chance de cessação do tabagismo (27,28,29,30,31). Por outro lado, a presença de algum distúrbio psiquiátrico pode ser um fator complicador para cessação (27,32,33,34).

Evidências menos robustas apontam para outros fatores relacionados a dificuldade em parar de fumar como, baixa motivação, ausência de atividade física, ausência de doenças tabaco relacionadas, tempo de uso de tabaco igual ou inferior a 20 anos, início do tabagismo com 18 anos ou mais, não participar de sessões de manutenção, presença de gatilhos, ser solteiro(a) e alta escolaridade (28,29,31,34,35,36).

8 – TRATAMENTO

O tratamento para cessação do tabagismo no SUS consiste no aconselhamento terapêutico estruturado, acompanhado, salvo em situações especiais descritas no tópico 8.2, pelo tratamento farmacológico.

Este último é composto do seguinte rol de medicamentos: terapia de reposição de nicotina (adesivo, goma e pastilha) isolada ou em combinação; e cloridrato de bupropiona. Estes tratamentos serão descritos de forma mais detalhada nos dois tópicos abaixo.

O tempo de tratamento total esperado é de 12 meses e envolve as etapas de avaliação, intervenção e manutenção da abstinência.

O desfecho esperado é a cessação total do tabagismo, ou seja, interrupção do uso da substância nicotina em qualquer de suas formas.

A falha terapêutica deve ser entendida como o não alcance da cessação do tabagismo ao final do tratamento.



8.1 – Tratamento não farmacológico

Todos os indivíduos em tratamento para a cessação do tabagismo devem receber aconselhamento terapêutico estruturado. O aconselhamento terapêutico da dependência à nicotina envolve intervenção não farmacológica que visa o entendimento do problema e a melhora no manejo dos sintomas de abstinência.

Esse tratamento deve ser baseado na terapia cognitivo-comportamental e realizado em sessões periódicas, de preferência em grupo de apoio, podendo também ser individual. 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 os indivíduos possam administrar o ciclo da dependência.

O aconselhamento estruturado deve ser coordenado por profissionais de saúde, de nível superior, capacitados, e seguindo o esquema abaixo:

- 4 sessões iniciais, preferencialmente semanais, sendo os conteúdos abordados:
 - Sessão 1: Entender por que se fuma e como isso afeta a saúde.
 - Sessão 2: Os primeiros dias sem fumar.
 - Sessão 3: Como vencer os obstáculos para permanecer sem fumar.
 - Sessão 4: Benefícios obtidos após parar de fumar.
- 2 sessões quinzenais;
- 1 sessão mensal aberta, para prevenção de recaída, até completar 1 ano.

Cabe ressaltar, que o formato do aconselhamento estruturado deve considerar, preferencialmente, a disponibilidade e viabilidade dos indivíduos, dos profissionais e dos serviços de saúde.

O material que detalha o desenvolvimento de cada uma das sessões, instruindo o profissional de saúde sobre os procedimentos adequados no manejo com o paciente é o Manual do Coordenador. Há também os manuais destinados aos tabagistas em tratamento, que visam orientá-lo sobre os passos a serem dados até o alcance da abstinência (Manuais do Participante). Esse material integra os insumos oferecidos para o tratamento e está disponível nas unidades de saúde do SUS.



8.2 – Associação dos tratamentos não farmacológicos e farmacológicos

A associação entre o aconselhamento estruturado e a farmacoterapia é indicada para tratar a dependência à nicotina. A associação das duas formas de tratamento é mais eficaz do que somente o aconselhamento estruturado ou a farmacoterapia isolada.

No entanto, o aconselhamento estruturado isolado é, preferencialmente, preconizado em pacientes que apresentem uma ou mais das características abaixo:

- relato de ausência de sintomas de abstinência;
- nº de cigarros consumidos diariamente igual ou inferior a 5;
- consumo do primeiro cigarro do dia igual ou superior a 1 hora após acordar³;
- pontuação no teste de Fagerström igual ou inferior a 4³.

Além disso, independentemente da carga tabágica (número de cigarros/dia ou anos de tabagismo) e do grau de dependência à nicotina, a farmacoterapia não deve ser utilizada em pacientes que apresentem contraindicações clínicas ou por aqueles que optarem pelo não uso de medicamentos, mesmo após receberem esclarecimento adequado por parte do profissional de saúde que o acompanha.

Com relação à farmacoterapia, o tratamento com Terapia de Reposição de Nicotina (TRN) combinada (forma lenta e rápida de entrega de nicotina) é indicado como preferencial por sua maior eficácia.

Podem ser oferecidas como opções terapêuticas alternativas: bupropiona, TRN isolada (adesivo, goma ou pastilha) ou bupropiona associada a uma TRN isolada.

Em casos de pacientes com contraindicação ao uso de TRN, ou paciente com transtornos psiquiátricos como depressão e esquizofrenia a indicação de bupropiona deve ser considerada, sendo para isso, necessária a avaliação por profissional médico, preferencialmente um especialista.

A TRN isolada é indicada no caso de contraindicação do uso de uma das formas e impossibilidade do uso de bupropiona.

Em casos de falha terapêutica o novo tratamento deve ser definido considerando os motivos da falha como por exemplo: eventos adversos a terapia ou dificuldade de adesão.

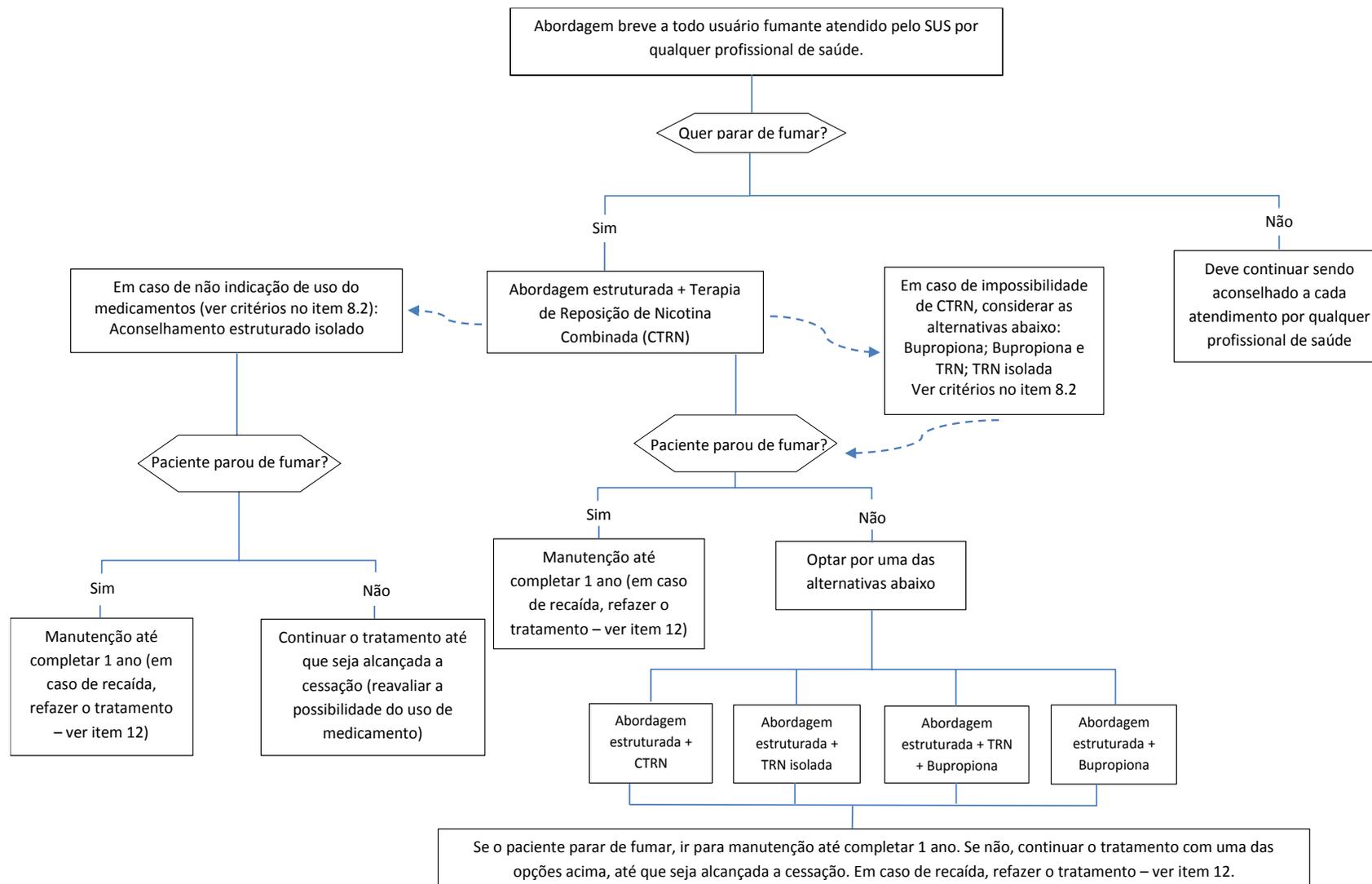
³ Os critérios sobre o horário de consumo do primeiro cigarro do dia e a pontuação no teste de Fagerström foram debatidos e inseridos nessa Diretriz durante a realização do painel de especialistas, com base em suas práticas clínicas.



As possibilidades farmacológicas devem sempre ser precedidas pela avaliação individual e cuidadosa do paciente, pois somente mediante o conhecimento das características de seu quadro clínico e da dependência a nicotina, será possível ao profissional a escolha do fármaco que potencializará as chances de cessação do paciente ou da contra-indicação de seu uso.



9 – FLUXOGRAMA DE TRATAMENTO





10 – FÁRMACOS E ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

Tabela 1. Medicamentos para tratamento da dependência à nicotina na RENAME.

Denominação genérica	Forma de apresentação	Posologia	Modo de usar
Terapia de Reposição de Nicotina Combinada (CTRN)	Adesivos transdérmicos 7mg, 14mg e 21mg (liberação lenta) Gomas de mascar 2mg (liberação rápida) Pastilhas 2mg (liberação rápida)	<u>Adesivos:</u> 1ª a 4ª semana: adesivo de 21mg a cada 24 horas; 5ª a 8ª semana: adesivo de 14mg a cada 24 horas; 9ª a 12ª semana: adesivo de 7mg a cada 24 horas. <u>Essa posologia está condicionada ao número de cigarros fumados/dia. Ver detalhamento no item 11.</u> <u>Gomas/pastilhas:</u> Uso indicado nos momentos de maior fissura. <u>A boa prática clínica recomenda que não se ultrapasse a quantidade de 5 gomas/pastilhas de 2mg/dia de nicotina.</u>	Deve-se aplicar o adesivo pela manhã, em áreas cobertas (parte superior do tórax ou regiões anteriores, posteriores e superiores laterais do braço). Fazer rodízio entre os locais e trocar na mesma hora do dia. Evitar exposição solar no local. Deve-se mascar a goma, sem parar, por 30 minutos, até o surgimento de um sabor forte ou uma leve sensação de formigamento. Nesse momento, deve-se parar de mascar. A goma deve ser mantida entre a bochecha e a gengiva por aproximadamente 2 minutos ou até que desapareça o sabor ou o formigamento (tempo necessário para absorver a nicotina). Voltar a mascar lentamente a goma, repetindo o processo, por 30 minutos, para uma segunda liberação de nicotina. Além disso, antes do uso da goma, é indicado ingerir um copo de água para neutralizar o pH bucal e para remoção de resíduos alimentares. Deve-se 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. Não se deve comer ou beber enquanto estiver com a pastilha na boca.



Denominação genérica	Forma de apresentação	Posologia	Modo de usar
Cloridrato de Bupropiona	Comprimido 150 mg	1º ao 3º dia de tratamento: 1 comprimido de 150mg pela manhã; 4º ao 84º dia de tratamento: 1 comprimido de 150mg pela manhã e outro de 150mg após oito horas da primeira tomada. <u>A dose máxima recomendada é de 300mg/dia de cloridrato de bupropiona, dividida em duas tomadas de 150mg.</u>	Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, não podem ser partidos, triturados e nem mastigados. Pois isso pode aumentar a chance de eventos adversos, inclusive convulsões. O intervalo de oito horas entre a 1ª e a 2ª dose deve ser respeitado. Recomenda-se não fazer uso da 2ª dose após as 16 horas, pelo risco de insônia. <ul style="list-style-type: none">• Medicamento sujeito a prescrição médica e controle especial, conforme preconizado pela Portaria SVS n.º 344, de 12 de maio de 1998.
Terapia de Reposição de Nicotina Isolada (TRN)	Adesivos transdérmicos 7mg, 14mg e 21mg (liberação lenta)	1ª a 4ª semana: adesivo de 21mg a cada 24 horas; 5ª a 8ª semana: adesivo de 14mg a cada 24 horas; 9ª a 12ª semana: adesivo de 7mg a cada 24 horas. <u>Essa posologia está condicionada ao número de cigarros fumados/dia. Ver detalhamento no item 11.</u>	Deve-se aplicar o adesivo pela manhã, em áreas cobertas (parte superior do tórax ou regiões anteriores, posteriores e superiores laterais do braço). Fazer rodízio entre os locais e trocar na mesma hora do dia. Evitar exposição solar no local.
	Goma de mascar 2mg (liberação rápida)	1ª a 4ª semana: 1 goma de 2mg a cada 1 a 2 horas; 5ª a 8ª semana: 1 goma de 2mg a cada 2 a 4 horas; 9ª a 12ª semana: 1 goma de 2 mg a cada 4 a 8 horas.	Deve-se mascar a goma, sem parar, por 30 minutos, até o surgimento de um sabor forte ou uma leve sensação de formigamento. Nesse momento, deve-se parar de mascar. A goma deve ser mantida entre a bochecha e a gengiva por aproximadamente 2 minutos ou até que desapareça o sabor ou o formigamento (tempo necessário para absorver a nicotina). Voltar a mascar lentamente a goma, repetindo o processo, por 30 minutos, para uma segunda liberação de nicotina.



Denominação genérica	Forma de apresentação	Posologia	Modo de usar
		A quantidade máxima é de 15 gomas de 2mg de nicotina/dia.	Além disso, antes do uso da goma, é indicado ingerir um copo de água para neutralizar o pH bucal e para remoção de resíduos alimentares.
	Pastilha 2mg (liberação rápida)	1ª a 4ª semana: 1 pastilha de 2mg a cada 1 a 2 horas; 5ª a 8ª semana: 1 pastilha de 2mg a cada 2 a 4 horas; 9ª a 12ª semana: 1 pastilha de 2 mg a cada 4 a 8 horas. A quantidade máxima é de 15 pastilhas de 2mg de nicotina/dia.	Deve-se 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. Não se deve comer ou beber enquanto estiver com a pastilha na boca.

Fonte: Portaria Nº 761, 21 de junho de 2016. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dependência à Nicotina (14).

Ministério da Saúde. ANVISA. Bulário Eletrônico (37).

Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2018. SCTIE. DAF. Brasília: Ministério da Saúde, 2018 (38).

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Smoking Cessation, 2017 (39).



11 – ORIENTAÇÕES GERAIS SOBRE O USO DE MEDICAMENTOS

Terapia de reposição de nicotina combinada (CTRN)

As combinações de adesivo + goma ou pastilha podem ser feitas de acordo com o esquema de uso do adesivo descrito abaixo, sendo a goma ou pastilha utilizada para o resgate da fissura ou em casos de consumo de até 5 cigarros/dia.

Adesivos de Nicotina Transdérmico:

Dose Inicial do Adesivo

- A reposição de nicotina deve considerar 1 mg de nicotina para cada cigarro fumado.
- Não se deve ultrapassar a dose de 42 mg/dia.
- A dose inicial de reposição de nicotina, para efeito de cálculo deve considerar:
 - Até 5 cigarros/dia: Não é indicado o uso de adesivo. Iniciar com goma ou pastilha, não ultrapassar 5 gomas/pastilhas de 2 mg ou 3 gomas/pastilhas de 4 mg.
 - Entre 6 e 10 cigarros/dia: iniciar com adesivo de 7 mg/dia.
 - Entre 10 e 20 cigarros/dia: iniciar com adesivo de 14 mg/dia
 - Acima de 20 cigarros/dia: iniciar com adesivo de 21 mg/dia.

Associação de Adesivos

- Os tabagistas que fumam mais de 20 cigarros/dia, e que apresentam dificuldade para reduzir o número de cigarros, mas que estão motivados a parar de fumar, são candidatos ao uso associado de adesivos.
- As combinações podem ser feitas de acordo com a quantidade de cigarros fumados e a intensidade dos sintomas de abstinência a nicotina:
 - Fuma mais de 40 cigarros por dia: 21mg + 21mg/dia
 - Fuma acima de 30 a 40 cigarros por dia: 21mg +14mg/dia
 - Fuma acima de 20 a 30 cigarros por dia: 21mg + 7mg/dia
- As reduções das doses associadas de adesivos devem ser paulatinas, recomenda-se a retirada de 7 mg a cada semana, avaliadas pela intensidade dos sintomas de síndrome de abstinência.



11.1 – Principais eventos adversos

Terapia de Reposição de Nicotina (TRN)

Adesivos de Nicotina Transdérmico:

- Prurido, exantema, eritema, cefaleia, tontura, náusea, vômitos, dispepsia, distúrbios do sono (sonhos incomuns e insônia), tremores e palpitações, sendo os dois últimos mais observados quando em dose excessiva de nicotina (40).
- Pode ocorrer irritação na pele durante o uso do adesivo (decorrente da cola). Esta reação pode ser minimizada com o uso de creme de corticoide no local onde o adesivo será aplicado, na noite anterior e no dia seguinte à aplicação.
- O paciente deve ser orientado a fazer limpeza (com água e sabonete) e secar bem o local antes da aplicação, para retirar algum resíduo do creme.

Goma e Pastilhas de Nicotina:

- Tosse, soluços, irritação na garganta, estomatite, boca seca, perda/diminuição do paladar, parestesia, indigestão, flatulência desconforto digestivo, dor abdominal.
- Os soluços são mais observados com o uso das pastilhas.

Cloridrato de Bupropiona

- Boca seca, insônia, dor de cabeça, náusea, tontura, depressão, ansiedade/pânico, dor torácica, reações alérgicas, desorientação e perda de apetite (41).
- Risco de convulsão de 1:1000 pessoas que tomam a dose máxima diária recomendada (300 mg).
- Pacientes idosos podem ser mais sensíveis ao tratamento com cloridrato de bupropiona. O médico deve avaliar a necessidade e nesse caso, prescrever dose única diária matinal (após o desjejum) de 150 mg.
- Para pacientes com quadros de insuficiência renal crônica ou hepatopatia crônica é aconselhável reduzir a dose para 150mg/dia, em razão da maior biodisponibilidade do medicamento.
- Para pacientes que pararam de fumar com uso de bupropiona e que não apresentem síndrome de abstinência, a critério médico, pode ser mantida dose única diária matinal (após o desjejum) de 150 mg.
- O trabalhador noturno deve tomar o primeiro comprimido de bupropiona no horário em que desperta (após o desjejum).



- Pessoas que apresentem sintomas de desconforto gástrico ou relatem história recente de gastrite devem tomar o comprimido de bupropiona após a alimentação.

11.2 – Principais contraindicações

Terapia de Reposição de Nicotina (TRN)

- A TRN é bem tolerada nos pacientes cardiopatas crônicos estáveis, não aumentando a gravidade destas. Nos eventos agudos, como no infarto agudo do miocárdio (IAM), deve-se evitar a TRN nas primeiras duas semanas do evento, pelo risco aumentado de arritmias causado pelo estímulo adrenérgico da nicotina (40).
- Entretanto, na prática clínica, há pacientes com eventos cardiovasculares agudos, que podem se beneficiar do uso antecipado da TRN na forma de adesivos de nicotina. Para tanto, esses indivíduos devem ser avaliados pelo médico assistente quanto a presença de quadro clínico cardiovascular estável, principalmente quando existir risco real de tabagismo entre esses pacientes. Essa decisão deverá considerar os riscos e benefícios do uso da TRN antes dos 15 dias após evento agudo.
- Além disso, deve-se ajustar a dose da TRN, ou mesmo suspender o tratamento, caso ocorra algum efeito colateral importante. (25,40).

Contraindicações específicas

- Adesivos de Nicotina Transdérmico: história recente de IAM (nos últimos 15 dias), arritmias cardíacas graves (fibrilação atrial), angina pectoris instável, doença vascular isquêmica periférica, úlcera péptica, doenças cutâneas, gravidez e lactação. (40)
- Goma de Nicotina: incapacidade de mascar, lesões na mucosa oral, úlcera péptica, subluxação na articulação temporomandibular (ATM) e uso de próteses dentárias móveis.
- Pastilhas de Nicotina: lesões na mucosa oral, úlcera péptica, uso de próteses dentárias móveis e edema de cordas vocais (edema de Reinke).



Cloridrato de Bupropiona

- Contraindicações absolutas para o uso de bupropiona são: epilepsia, convulsão febril na infância, tumor do sistema nervoso central, histórico de traumatismo cranioencefálico, anormalidades no eletroencefalograma e uso concomitante de inibidor da enzima monoamina oxidase (IMAO).
- Caso o paciente faça ou tenha feito uso de IMAO (amitriptilina, nortriptilina, imipramina) deve ser observado um período de 15 dias a partir da suspensão para poder iniciar a bupropiona, em razão do aumento do risco de crise convulsiva.
- Além disso, o cloridrato de bupropiona pode apresentar interações medicamentosas com as seguintes drogas: carbamazepina, barbitúricos, fenitoína, antipsicóticos, corticoides e hipoglicemiantes (25).

12 – TRATAMENTO EM SITUAÇÕES ESPECIAIS

Tratamento de pacientes em situação de recaída

É indicado que tabagistas previamente tratados e que tenham apresentado recaída recebam incentivo para realizar novamente o tratamento para cessação do tabagismo, sempre valorizando as experiências vividas pelo paciente nas tentativas anteriores de cessação. O acolhimento do paciente na sua totalidade, reforçar os ganhos, destacando a sua importante decisão de parar de fumar e discutir as estratégias futuras são imprescindíveis para o sucesso desta nova etapa. De forma conjunta, paciente e profissional de saúde, devem decidir qual abordagem terapêutica será utilizada.

Há evidências de que, independentemente, do fármaco anteriormente utilizado, ele continua apresentando eficácia superior ao placebo, em um novo tratamento (42,43,44). Sendo assim, há liberdade para manter ou alterar a estratégia terapêutica. É importante que os eventos adversos relatados na tentativa prévia sejam considerados na escolha da nova estratégia, de forma a aumentar a adesão ao tratamento.

Adolescentes (indivíduos menores de 18 anos)

As evidências sobre a eficácia de intervenções comportamentais para a cessação do tabagismo em adolescentes são limitadas por questões como imprecisão, heterogeneidade e risco de viés dos estudos. Aconselhamento em grupo parece ser mais promissor do que as intervenções individuais, podendo ser uma escolha terapêutica apropriada (45). Com relação ao



uso de farmacoterapia nesta faixa etária, ainda há poucos estudos com resultados não precisos, portanto, caso novas pesquisas sejam realizadas as estimativas podem mudar.

Sendo assim, recomenda-se que o adolescente receba abordagem intensiva, ressaltando-se a importância de oferecer atendimento a essa população, que costuma ser mais vulnerável, principalmente com a entrada no mercado de novos produtos derivados de tabaco.

Gestantes e nutrizes

Para gestantes e nutrizes é indicado o aconselhamento estruturado para a cessação do tabagismo, sendo o efeito benéfico dessa intervenção observado tanto ao final da gestação quanto a longo prazo (medido até 17 meses após o parto) (46).

Não há evidências científicas suficientes de eficácia e segurança na utilização de farmacoterapia (TRN e cloridrato de bupropiona) durante a gestação (47).

Gestantes e nutrizes devem tentar parar de fumar sem utilizar nenhum tratamento medicamentoso.

Idosos

Não se preconiza que idosos utilizem estratégias terapêuticas para a cessação do tabagismo diferentes das utilizadas para a população adulta. Exceto quando esses indivíduos apresentarem comorbidades, que contraindiquem o uso de algum medicamento (48). Em indivíduos acima de 65 anos, recomenda-se a dose matinal de 150 mg/ dia de cloridrato de bupropiona (49).

O tratamento farmacológico deve ser utilizado objetivando a complementação da terapia cognitivo-comportamental, tendo também como efeito o alívio dos sintomas da abstinência. Independentemente da idade, deixar de fumar pode aumentar a expectativa de vida, melhorar a saúde e a qualidade de vida. Aqueles idosos que decidem fazer uma tentativa têm elevada taxa de sucesso (41,50).

Pacientes com tuberculose

Segundo dados da OMS, mais de 20% da incidência global de tuberculose pode ser atribuída ao tabagismo, que aumenta em duas vezes e meia o risco da doença (2WHO, 2009). Tabagistas sem história anterior de tuberculose apresentam risco de morte pela doença nove vezes maior quando comparados com os que nunca fumaram. Ao parar de fumar, o risco de morte por tuberculose reduz cerca de 65% em comparação aos que continuam a fumar (51).



A associação tabagismo e tuberculose requer medidas regulatórias e educacionais, além de estratégias, incluindo a investigação, política, pesquisa e componentes programáticos, desenvolvidos, de forma articulada e coordenada por ambos os programas em todos os níveis de atenção. Neste sentido, a abordagem sobre o controle do tabagismo deve ser uma parte integrante do cuidado do paciente com tuberculose (52,53).

É indicado que portadores de tuberculose, em qualquer fase do tratamento, sejam tratados para a dependência à nicotina e utilizem as mesmas estratégias terapêuticas empregadas para a população em geral. O tratamento preconizado é a associação de aconselhamento estruturado com farmacoterapia (50).

Pacientes oncológicos

O rastreio do tabagismo e as intervenções para cessação são recomendadas como parte essencial da oncologia abrangente. Parar de fumar diminui os riscos de doença e das complicações pós-operatórias, aumenta a eficácia da quimioterapia, diminui as complicações da radioterapia e aumenta o tempo de sobrevida e a qualidade de vida (39).

Pacientes oncológicos devem ser encorajados a parar de fumar e, portanto, devem receber auxílio para tal. É indicado que o tratamento para a cessação do tabagismo seja iniciado o mais breve possível e a estratégia terapêutica inclua a associação de intervenções não farmacológicas e farmacológicas (39,55,56).

Pacientes com transtorno psiquiátrico (incluindo álcool e outras drogas)

É indicado que intervenções para a cessação do tabagismo, incluindo farmacoterapia e combinação de aconselhamento estruturado mais farmacoterapia, sejam oferecidas aos fumantes em tratamento e recuperação para dependência de álcool e outras drogas. Não há evidência da eficácia do aconselhamento isolado para o tratamento de cessação do tabagismo nessa população, em ambientes hospitalares, ambulatoriais ou em recuperação (57).

Pacientes com depressão atual ou pregressa apresentam melhores resultados para eficácia, quando o tratamento para a cessação do tabagismo é associado a um tratamento psicossocial para controle do humor. Em fumantes com depressão pregressa, a bupropiona aumenta a cessação do tabagismo, em comparação a placebo. Contudo, para tabagistas com depressão atual, não há evidências de que a bupropiona aumente a cessação. Também não há evidências significativas da eficácia de TRN, em comparação a placebo, no tratamento para cessação do tabagismo em paciente com depressão atual (58).



Para pacientes portadores de esquizofrenia a bupropiona aumenta a cessação do tabagismo, quando comparada a placebo. Não há evidências de benefícios na utilização de outros tratamentos farmacológicos (TRN) e intervenções psicossociais como recursos terapêuticos para a dependência à nicotina nessa população (59).

É recomendado que pacientes tabagistas que relatem história pregressa de transtorno psiquiátrico ao profissional de saúde que o recebe, sejam encaminhados (caso ainda não tenham sido) para avaliação de profissional da saúde mental, e posterior tratamento do transtorno diagnosticado. O tratamento para a cessação do tabagismo pode se dar após ou em paralelo ao tratamento definido na saúde mental. O mesmo deve acontecer quando, independente do relato de história pregressa, o profissional que faz o atendimento para a cessação do tabagismo avalie ou identifique a necessidade de encaminhamento para o atendimento especializado em saúde mental, para melhor caracterização, diagnóstico e tratamento de caso suspeito de transtorno psiquiátrico.

Pacientes hospitalizados

Não foram encontradas revisões sistemáticas que avaliassem como desfecho a redução de sintomas de abstinência em pacientes hospitalizados.

Intervenções comportamentais de alta intensidade iniciadas durante a internação hospitalar e que incluam contato para apoio após a alta por pelo menos um mês, auxiliam na cessação do tabagismo entre os pacientes hospitalizados, independente do diagnóstico de admissão. Não há evidências de eficácia para intervenções de menor intensidade ou menor duração. A associação de farmacoterapia (TRN) ao aconselhamento intensivo aumenta significativamente a cessação, em comparação ao aconselhamento intensivo isolado. Não há evidências de que a associação de bupropiona ao aconselhamento intensivo aumente a eficácia do tratamento para a cessação do tabagismo, quando comparada ao aconselhamento intensivo isolado nessa população (60).

Pacientes internados em instituições de média e longa permanência (hospitais psiquiátricos, reabilitação clínica e presídios)

Os achados relacionados a internações em instituições psiquiátricas já foram inseridos no tópico referente a pacientes com transtornos psiquiátricos.

Abordagem terapêutica e farmacoterapia aumentam a chance de cessação do tabagismo nos presídios, com resultados semelhantes a população geral. É indicado, portanto, que a população carcerária receba atendimento para tratamento desta dependência, que deve ser



oferecido respeitando as regras, estruturas e especificidades do sistema carcerário do país. (61,62).

13 – OUTRAS INTERVENÇÕES

Ferramentas auxiliares

Algumas ferramentas podem ser utilizadas para auxiliar o tratamento de cessação do tabagismo em virtude de terem boa abrangência e baixo custo.

Canais telefônicos de suporte ao tratamento de dependência à nicotina aumentam a cessação do tabagismo. Três ou mais contatos telefônicos melhoram as chances de cessação, quando comparadas a intervenção mínima ou aconselhamento breve, materiais de autoajuda e farmacoterapia isolada (63).

Materiais impressos de autoajuda apresentam um pequeno efeito positivo na cessação, quando comparados a nenhuma intervenção. Entretanto, não foram encontradas evidências de benefício adicional quando utilizados em associação a outras intervenções, como aconselhamento com profissional de saúde ou farmacoterapia (TRN) (64).

Práticas integrativas e complementares em saúde

Práticas Integrativas e Complementares (PICS) são tratamentos que utilizam recursos terapêuticos baseados em conhecimentos tradicionais. Atualmente, o SUS oferece, de forma integral e gratuita, 29 procedimentos de PICS à população, dentre eles acupuntura, aromaterapia, cromoterapia, dança circular, hipnoterapia, homeopatia, meditação etc.

Para o tratamento de cessação do tabagismo, acupuntura, hipnoterapia e meditação *mindfulness* não apresentaram evidências de eficácia, quando comparadas às terapias comportamentais, TRN ou nenhuma intervenção (65,66,67).

As PICS são intervenções populares e seguras, quando utilizadas de forma adequada por profissionais capacitados. Entretanto, não devem ser utilizadas de forma isolada, mas como alternativa complementar ao tratamento usual para cessação do tabagismo, caso disponível e de interesse do paciente.

14 – MONITORIZAÇÃO

A monitorização deve ser feita pelas unidades de saúde que ofertam o tratamento do tabagismo, por meio do registro do número de pacientes atendidos, de sua situação em relação



ao uso do tabaco a cada consulta, e ainda o registro de abandono de tratamento, até que se completem os 12 meses do tratamento. O desfecho é avaliado por meio do auto relato quanto a abstinência de produtos contendo nicotina. Deste modo torna-se possível a construção de indicadores de cessação do uso e de adesão/abandono do tratamento que auxiliam a monitorização e avaliação do tratamento, pelos diferentes níveis de atenção do SUS.

O tratamento do tabagismo pode ser iniciado em qualquer nível de atenção à saúde, sendo preferencialmente na APS. Ao término do tratamento caso seja alcançada abstinência, recomenda-se que o paciente seja acompanhado por até um ano para apoio na manutenção deste quadro. No caso de recaída, deve-se reavaliar o tratamento feito e decidir em conjunto como proceder em relação ao retratamento. Sugere-se ainda busca ativa de pacientes que tenham abandonado o tratamento.

Os possíveis efeitos adversos pelo uso dos medicamentos, já relatados, devem ser acompanhados pelo profissional de saúde responsável pelo atendimento, que irá decidir em relação a melhor conduta a ser adotada em cada caso, fazendo encaminhamentos para outros profissionais ou unidades de saúde quando necessário.

A abstinência tabágica é o desfecho pretendido no programa de tratamento do tabagismo desenvolvido nas unidades de saúde, tendo como eixo central, intervenções cognitivas e treinamento de habilidades comportamentais, visando não só a cessação como também a prevenção de recaída. No entanto, o monitoramento dos resultados dessa ação contemplada no SUS deve fundamentalmente levar em consideração os aspectos que caracterizam essa doença crônica como é o caso da dependência química, ou seja, estado de abstinência fisiológica o qual mediante a suspensão do produto, evidenciará síndrome de abstinência e necessidade de consumo da substância com intenção de aliviar ou evitar sintomas de abstinência (critérios diagnósticos CID-10).

Assim é que, dada às características da doença, e segundo a literatura, as tentativas podem somar 5 ou mais vezes com a não resposta ao desfecho pretendido ou recaídas, até que a abstinência seja de fato alcançada. Não será adequado, portanto, condicionar a resposta terapêutica com uso do aconselhamento isolado ou acompanhado de medicamento ao imediato sucesso na cessação, ou reversão do quadro de dependência, desconsiderando que dificuldades em cessar o uso é um dos itens que compõem o diagnóstico de dependência.



15 – GESTÃO E CONTROLE

O tratamento do tabagismo pode ser realizado em qualquer nível de atenção do SUS. Ressalta-se que pela sua capilaridade, a rede de Atenção Primária em Saúde (APS) permite um maior alcance territorial e, por conseguinte populacional.

Para a correta implementação deste documento, devem ser considerados os critérios de inclusão e exclusão deste PCDT, assim como o esquema terapêutico (doses prescritas, dispensadas, adequação terapêutica, duração e monitorização do tratamento).

Os manuais técnicos das sessões de tratamento e o medicamento, devem estar disponíveis para unidades de saúde que já ofertem ou demonstrem interesse em ofertar o tratamento.

Ressalta-se que para o medicamento cloridrato de bupropiona há a necessidade de prescrição médica e guarda e dispensação sob responsabilidade de profissional farmacêutico, conforme preconiza a Portaria SVS n.º 344, de 12 de maio de 1998 – regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.

Para alcance dos objetivos é fundamental a capacitação e participação de profissionais de saúde de nível superior (médico, psicólogo, nutricionista, farmacêutico, fisioterapeuta, assistente social, educador físico, terapeuta ocupacional, odontólogo, enfermeiro) que realizarão o tratamento do tabagismo nas unidades de saúde prestadoras de serviço ao SUS, tendo como referencial o modelo para tratamento do tabagismo que é preconizado pelo Programa Nacional de Controle do Tabagismo. Historicamente essa tem sido uma demanda trazida pelos próprios profissionais e gestores em saúde, dada a ausência desta formação na maioria dos cursos superiores de saúde.

Deve ser verificada a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) vigente em qual componente da Assistência Farmacêutica se encontram os medicamentos preconizados neste Protocolo.

Os estados e municípios deverão manter atualizadas as informações referentes aos registros de estoque, distribuição, dispensação e administração do medicamento e encaminhar estas informações ao Ministério da Saúde via Base Nacional de Dados de Ações e Serviços da Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (BNAFAR), conforme as normativas vigentes.



16 – REFERÊNCIAS

1. WHO Global Report on Trends in Prevalence of Tobacco Smoking 2000–2025, second edition. Geneva: World Health Organization, 2018. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/272694/9789241514170-eng.pdf?ua=1>
2. WHO Fact Sheet on tuberculosis and tobacco 2009. Available from: https://www.who.int/tobacco/publications/health_effects/fact_sheet_tb_tobacco/en/
3. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2019: Offer help to quit tobacco use. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326043/9789241516204-eng.pdf?ua=1>
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Programa Nacional de Controle do Tabagismo. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva. Convenção-Quadro para Controle do Tabaco: texto oficial. 2. reimpr. Rio de Janeiro: INCA, 2015. 59 p.
6. Rangel, E. C. Enfrentamento do controle do tabagismo no Brasil: o papel das audiências públicas no Senado Federal na ratificação da Convenção-Quadro para o controle do tabaco (2004/2005). ENSP/FIOCRUZ; 2011.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise em Saúde e Vigilância de Doenças não Transmissíveis. Vigitel Brasil 2018: 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 2018. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. 132.: il.
8. Szklo AS, de Souza MC, Szklo M, de Almeida LM. Smokers in Brazil: who are they? Tob Control. 2016;25(5):564-70.
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Diretrizes para Implementação do Artigo 14 da Convenção-Quadro da Organização Mundial da Saúde para o Controle do Tabaco – Medidas de redução de demanda relativas à dependência e à cessação do consumo do tabaco. Rio de Janeiro: 2016.
10. BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 1.575, de 29 de agosto de 2002. Consolida o Programa Nacional de Controle do Tabagismo. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 3 set. 2002. p. 42.
11. BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 1.035, de 31 de maio de 2004. Amplia o acesso à abordagem e tratamento do tabagismo para a rede de atenção básica e de média complexidade do Sistema Único de Saúde – SUS. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 1 jun. 2004. p. 24.
12. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 442, de 13 de agosto de 2004. Aprova, na forma do Anexo I desta Portaria, o Plano para Implantação da Abordagem e Tratamento do Tabagismo no Sistema Único de Saúde – SUS. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 17 ago. 2004. p. 62
13. BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. Portaria nº 571, de 5 de abril de 2013. Atualiza as diretrizes de cuidado à pessoa tabagista no âmbito da Rede de Atenção à Saúde das Pessoas com Doenças Crônicas do Sistema Único de Saúde (SUS) e dá outras providências. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 8 abr. 2013. p. 56.
14. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 761, de 21 de junho de 2016. Valida as orientações técnicas do tratamento do tabagismo constantes no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Dependência à Nicotina. Diário Oficial da União, Brasília, DF, 22 jun. 2016. p. 68



15. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 96 p. il.
16. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 72 p.: il.
17. Schünemann HJ, Brożek J, Guyatt GH, Oxman AD, editors. GRADE Working Group. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. Available from: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>
18. GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool [Software]. McMaster University, 2015 (developed by Evidence Prime, Inc.) Available from: <https://gradepro.org/>
19. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos Não Transmissíveis e Promoção da Saúde. Saúde Brasil 2017: uma análise da situação de saúde e os desafios para o alcance dos objetivos de desenvolvimento sustentável [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 426 p.:il.
20. Núcleo Einstein de Álcool e Drogas do Hospital Israelita Albert Einstein - NEAD. Álcool e Drogas sem Distorção [Internet]. 2002. Available from: www.einstein.br/alcooledrogas
21. Organização Mundial de Saúde - OMS. Neurociência do uso e da dependência de substâncias psicoativas [tradução Fábio Corregiari]. São Paulo: Roca; 2006. Disponível em: https://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/10665/42666/2/9788572416665_por.pdf
22. Perkins KA. Chronic tolerance to nicotine in humans and its relationship to tobacco dependence. Nicotine Tob Res Off J Soc Res Nicotine Tob. 2002 Nov;4(4):405–22.
23. McCrady BS, Epstein EE. Addictions: A Comprehensive Guidebook. 1 edition. New York: Oxford University Press; 1999. 672 p.
24. CID-10. Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde. 10a rev. Centro Colaborador da Organização Mundial de Saúde para a Classificação de Doenças em Português. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública. Universidade de São Paulo; 1997. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br/cid10/V2008/cid10.htm>
25. Reichert J, de Araújo AJ, Gonçalves CMC, Godoy I, Chatkin JM, Sales MPU et al. Diretrizes para cessação do tabagismo. J Bras Pneumol. 2008;34(10):845–80.
26. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Abordagem e Tratamento do Fumante. Consenso. Rio de Janeiro: INCA, 2001. 38p. il.
27. Vangeli E, Stapleton J, Smit ES, Borland R, West R. Predictors of attempts to stop smoking and their success in adult general population samples: a systematic review. Addiction. 2011;106(12):2110-21.
28. Pawlina MMC, Rondina RDC, Espinosa MM, Botelho C. Ansiedade e baixo nível motivacional associados ao fracasso na cessação do tabagismo. J Bras Psiquiatr. 2014;63(2):113-20.
29. França SAS, das Neves ALF, de Souza TAS, Martins NCN, Carneiro SR, Sarges ESNF et al. Factors associated with smoking cessation. Rev Saude Publica. 2015;49:1-8.
30. Varela DMVL, Anido T, Ravira M, Goja B, Tubino M, Alfonso G et al. Factores asociados con la abstinencia y eficacia de un programa de cesación de tabaquismo. Rev Med Urug. 2007;23(1):25-33.



31. Sattler AC, Cade NV. Prevalência da abstinência ao tabaco de pacientes tratados em unidades de saúde e fatores relacionados. *Ciênc. Saúde Coletiva*. 2013;18(1):253-64.
32. Peña P, Navarrete S, Acuña M, Bertoglia MP, Cavada G, Suárez C, et al. Resultados de un programa multidisciplinario para el control del hábito tabáquico. *Rev Med Chil*. 2013;141(3):345-52.
33. Azevedo RCS, Higa CMH, de Assumpção ISMA, Frazatto CRG, Fernandes RF, Goulart W et al. Grupo terapêutico para tabagistas: resultados após seguimento de dois anos. *Rev Assoc Med Bras*. 2009;55(5):593-6.
34. Tejada CAO, Ewerling F, Santos AMA, Bertoldi AD, Menezes AM. Factors associated with smoking cessation in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2013;29(8):1555-64.
35. Azevedo RCS, Fernandes RF. Factors relating to failure to quit smoking: a prospective cohort study. *São Paulo Med J*. 2011;129(6):380-86.
36. Tamblay N, Seijas D. Factores determinantes en el éxito de un tratamiento antitabaco. *Rev Med Chil*. 2008;136(2):179-85.
37. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Bulário eletrônico. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp
38. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais: RENAME 2018 [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2018. 218 p. Disponível em: http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/medicamentos_rename.pdf
39. National Comprehensive Cancer Network: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Smoking Cessation Version 1. 2017.
40. Oliveira GMM, Mendes M, Dutra OP, Achutt A, Fernandes M, Azevedo V et al. 2019: Recomendações para a redução do consumo de tabaco nos países de língua portuguesa - Posicionamento da Federação das Sociedades de Cardiologia da Língua Portuguesa. *Arq Bras Cardiol*. 2019;112 (4):477-86.
41. Fiore M, Jaén C, Baker T, Bailey WC, Benowitz NL, Curry SJ et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Rockville, MD: 2008. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK63952/>
42. Gourlay SG, Forbes A, Marriner T, Pethica D, McNeil JJ. Double blind trial of repeated treatment with transdermal nicotine for relapsed smokers. *BMJ*. 1995 Aug 5; 311(7001): 363–66.
43. Gonzales DH, Nides MA, Ferry LH, Kustra RP, Jamerson BD, Segall N et al. Bupropion SR as an aid to smoking cessation in smokers treated previously with bupropion: a randomized placebo-controlled study. *Clin Pharmacol Ther*. 2001 Jun;69(6):438-44.
44. Shiffman S, Dresler CM, Rohay JM. Successful treatment with a nicotine lozenge of smokers with prior failure in pharmacological therapy. *Addiction*. 2004 Jan;99(1):83-92.
45. Fanshawe TR, Halliwell W, Lindson N, Aveyard P, Livingstone-Banks J, Hartmann-Boyce J. Tobacco cessation interventions for young people. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 17;11:CD003289.
46. Chamberlain C, O'Mara-Eves A, Porter J, Coleman T, Perlen SM, Thomas J et al. Psychosocial interventions for supporting women to stop smoking in pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017, Issue 2. Art. No.: CD001055.



47. Coleman T, Chamberlain C, Davey MA, Cooper SE, Leonardi-Bee J. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015, Issue 12. Art. No.: CD010078.
48. Chen D, Wu LT. Smoking cessation interventions for adults aged 50 or older: A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend*. 2015 Sep 1;154:14-24.
49. Appel DW, Aldrich TK. Smoking cessation in the elderly. *Clin Geriatr Med*. 2003;19(1):77-100.
50. Ossip-Klein DJ, Pearson TA, McIntosh S, Orleans CT. Smoking is a geriatric health issue. *Nicotine Tob Res*. 1999;1(4):299–300.
51. Wen CP, Chan TC, Chan HT, Tsai MK, Cheng TY, Tsai SP. The reduction of tuberculosis risks by smoking cessation. *BMC Infectious Diseases* 2010, 10:156-65.
52. WHO. The Union monograph on TB and tobacco control: joining efforts to control two related global epidemics 2007. Available from: https://www.who.int/tobacco/resources/publications/tb_tobac_monograph.pdf
53. Racil H, Amar JB, Cheikrouhou S, Hassine E, Zarrouk M, Chaouch N et al. Pulmonary tuberculosis in smokers. *Presse Med*. 2010, 39(2):25-8.
54. Aryanpur M, Hosseini M, Masjedi MR, Mortaz E, Tabarsi P, Soori H et al. A randomized controlled trial of smoking cessation methods in patients newly diagnosed with pulmonary tuberculosis. *BMC Infect Dis*. 2016 Aug 5;16:369.
55. Nayan S, Gupta MK, Strychowsky JE, Sommer DD. Smoking cessation interventions and cessation rates in the oncology population: an updated systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013 Aug;149(2):200-11.
56. Klemp I, Steffenssen M, Bakholdt V, Thygesen T, Sorensen JA. Counseling Is Effective for Smoking Cessation in Head and Neck Cancer Patients-A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016 Aug;74(8):1687-94.
57. Apollonio D, Philipps R, Bero L. Interventions for tobacco use cessation in people in treatment for or recovery from substance use disorders. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016, Issue 11. Art. No.: CD010274.
58. van der Meer RM, Willemsen MC, Smit F, Cuijpers P. Smoking cessation interventions for smokers with current or past depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013, Issue 8. Art. No.: CD006102.
59. Tsoi DT, Porwal M, Webster AC. Interventions for smoking cessation and reduction in individuals with schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013, Issue 2. Art. No.: CD007253.
60. Rigotti NA, Clair C, Munafò MR, Stead LF. Interventions for smoking cessation in hospitalized patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012, Issue 5. Art. No.: CD001837.
61. Andrade D, Kinner SA. Systematic review of health and behavioral outcomes of smoking cessation interventions in prisons. *Tob Control*. 2016;26(5):495-501.
62. Djachenko A, St John W, Mitchell C. Smoking cessation in male prisoners: a literature review. *Int J Prison Health*. 2015;11(1):39-48.
63. Stead LF, Hartmann-Boyce J, Perera R, Lancaster T. Telephone counselling for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 8. Art. No.: CD002850.



64. Hartmann-Boyce J, Lancaster T, Stead LF. Print-based self-help interventions for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 6. Art. No.: CD001118.
65. Barnes J, McRobbie H, Dong CY, Walker N, Hartmann-Boyce J. Hypnotherapy for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019, Issue 6. Art. No.: CD001008.
66. White AR, Rampes H, Liu JP, Stead LF, Campbell J. Acupuncture and related interventions for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014, Issue 1. Art. No.: CD000009.
67. Maglione MA, Maher AR, Ewing B, Colaiaco B, Newberry S, Kandrack R et al. Efficacy of mindfulness meditation for smoking cessation: A systematic review and meta-analysis. *Addict Behav.* 2017Jun;69:27-34.



ANEXO

PÚBLICO-ALVO, CENÁRIO E POPULAÇÃO-ALVO DA DIRETRIZ

Essa Diretriz tem como público alvo os profissionais de saúde envolvidos na atenção do paciente com dependência à nicotina, nos diferentes níveis do Sistema Único de Saúde (SUS), em especial os que atuam na Atenção Primária em Saúde (APS).

Tabagistas de ambos os sexos em qualquer idade são a população alvo destas recomendações.

METODOLOGIA PARA ELABORAÇÃO DESTA DIRETRIZ

O INCA, por meio da Divisão de Controle do Tabagismo e da Divisão de Pesquisa Populacional, coordenou o trabalho de elaboração deste PCDT em parceria com o Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde, da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde (DGITS/SCTIE/MS).

Para compor o Comitê Gestor foram convidados representantes da Divisão de Controle do Tabagismo e da Divisão de Pesquisa Populacional do INCA, da Coordenação Geral de Atenção Especializada/DAET/SAS, da Coordenação Geral de Garantia dos Atributos da Atenção Primária à Saúde/DESF/SAPS, da Coordenação Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos/DAF/SCTIE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ) e da Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS CONITEC/DGITS/SCTIE/MS.

O Grupo Elaborador foi formado por equipe multidisciplinar, incluindo especialistas em tabagismo, metodologistas com expertise em síntese de evidências, epidemiologia, saúde coletiva, avaliação de tecnologias em saúde, além de contar com profissionais da área da informação.

Os métodos utilizados na elaboração desse documento seguiram as recomendações das Diretrizes Metodológicas: Diretrizes Clínicas (1), que estabelecem o uso das melhores e mais atuais evidências clínicas sobre eficácia, segurança, efetividade e acurácia das tecnologias avaliadas. Foi desenvolvida com base na metodologia GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) (2).



DEFINIÇÃO DO TÓPICO E ESTABELECIMENTO DAS QUESTÕES PICOS (População, Intervenção, Comparação, Desenho de Estudo)

A definição do escopo e da primeira versão das questões de pesquisa foram estabelecidas em oficina, realizada em maio de 2017, com o Comitê Gestor e o Grupo Elaborador. Posteriormente, houve uma reestruturação para melhor adequação metodológica, em fevereiro de 2019, com consultores do Hospital Moinhos de Vento financiada pelo Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do SUS (PROADI-SUS).

As questões de pesquisa foram estruturadas de acordo com o acrônimo PICOS, onde P é a população avaliada, I a intervenção tecnológica, C o comparador em relação à tecnologia avaliada, O da palavra *outcome*, que significa desfechos ou resultados observados e S de *study design* ou desenho de estudo.

As questões definidas para esse PCDT foram:

1. O aconselhamento estruturado é mais eficaz que o aconselhamento breve ou cuidado usual para a cessação do tabagismo?
2. O tratamento farmacológico associado ao aconselhamento estruturado é mais eficaz que o aconselhamento estruturado isolado?
3. O tratamento farmacológico associado ao aconselhamento estruturado é mais eficaz que o tratamento farmacológico isolado?
4. O tratamento com TRN combinada é mais eficaz e seguro do que o tratamento com TRN isolada?
5. O tratamento com bupropiona é mais eficaz e seguro do que o tratamento com TRN isolada?
6. O tratamento com bupropiona associada a TRN isolada é mais eficaz e seguro do que o tratamento com TRN isolada?
7. O tratamento com bupropiona é mais eficaz e seguro do que o tratamento com TRN combinada?

Obtenção de evidências

Inicialmente foram realizadas buscas por RS, sendo que as estratégias foram desenvolvidas a partir dos conceitos centrais de cada pergunta PICOS. Foram utilizados termos padronizados (MeSH e DeCS) e palavras-chaves definidos pela equipe de bibliotecários.

As bases de dados consultadas foram: MEDLINE (por meio do PubMed), EMBASE, The Cochrane Library, LILACS (por meio da BVS) e PsycINFO. Revisões de RS e *guidelines* não foram considerados como referências. Não houve restrições quanto ao idioma das publicações.

Os critérios de inclusão e exclusão foram utilizados para balizar a decisão de selecionar, manter ou não os estudos recuperados das bases de dados eletrônicas. Esses critérios foram estabelecidos a partir dos PICOS de cada pergunta.



A seleção inicial das evidências foi realizada pela leitura de títulos e resumos. Em seguida, os textos das publicações selecionadas foram recuperados na íntegra, para uma avaliação mais detalhada e sua consequente inclusão ou exclusão. Quando foram encontradas mais de uma RS com metanálise, a mais atual, completa e com menor risco de viés foi selecionada.

Adicionalmente, foram realizadas buscas por ECRs quando não foram identificadas RS que atendessem aos critérios PICOS e para atualizar as RS consideradas.

Para a questão sobre eficácia de bupropiona associada a TRN, em comparação a TRN isolada, a RS selecionada (4) foi atualizada com a inclusão de dados mais recentes (5). Uma nova metanálise utilizando modelo de efeitos aleatórios foi realizada. A heterogeneidade entre os estudos foi avaliada utilizando o teste I-quadrado e a análise de viés de publicação foi realizada por meio do *funnel plot*. Foi utilizado o software Stata (versão 15), pacote *metan* (6).

Após a seleção das publicações foi realizada a extração de seus resultados para uma planilha Excel. Foram extraídas as características dos estudos, número de participantes, estimativas de efeito para os desfechos de interesse (eficácia e segurança) e medidas de precisão.

O risco de viés das publicações foi avaliado de acordo com o delineamento de pesquisa e ferramenta específica. Para RS foi utilizada a ferramenta ROBIS – *Risk of Bias in Systematic Reviews* (7) e para ECR a ferramenta de avaliação de risco de viés da Cochrane (8).

1. Para responder à questão “O aconselhamento estruturado é recomendado para a cessação?” foi utilizada a RS de Lindson-Hawley et al (2015) (9), publicada pela Cochrane Library, por ser a mais atual, com baixo risco de viés e a que melhor se enquadra no critério PICOS.

2. Para responder à questão “O tratamento farmacológico associado ao aconselhamento estruturado é mais eficaz que o aconselhamento estruturado isolado?” foi utilizada a RS de Stead et al (2016) (10), publicada pela Cochrane Library, por ser a mais atual, com baixo risco de viés e a que melhor se enquadra no critério PICOS.

3. Para responder à questão “O tratamento farmacológico associado ao aconselhamento estruturado é mais eficaz que o tratamento farmacológico isolado?” foi utilizada a RS de Hartmann-Boyce et al (2019) (11), por ser a mais atual com baixo risco de viés e a que melhor se enquadra no critério PICOS.

4. Para responder à questão “O tratamento com TRN combinada é mais eficaz e seguro do que o tratamento com TRN isolada?” foi considerada a RS de Lindson et al (2019) (12), por ser a mais atual, a que melhor atende aos critérios PICOS e ter baixo risco de viés.

5. Para responder às questões sobre eficácia e segurança do tratamento com Bupropiona comparado com TRN isolada; eficácia e segurança da Bupropiona associada a TRN isolada



comparada com TRN isolada e eficácia e segurança de Bupropiona comparada a TRN combinada foi realizada a atualização da RS de Hughes et al (2014) (4), considerando que é a mais atual e a que melhor responde às perguntas PICOS, além de ter baixo risco de viés. A busca por novas referências foi realizada a partir de julho de 2013 na base de dados MEDLINE (via PubMed), além de busca manual feita a partir dos estudos selecionados. Abaixo é apresentada a estratégia de busca utilizada para a atualização:

Estratégia de busca para atualização:

```
((tobacco use cessation[mh] OR tobacco use cessation products[mh] OR smoking cessation[mh] OR smok*[tiab] OR cigarette*[tiab] OR tobacco[tiab]) AND (quit*[tiab] OR stop*[tiab] OR cessation[tiab])) AND (bupropion*[mh] OR bupropion*[tiab] OR zyban[tiab]) AND (nicotine replacement therap*[tiab] OR NRT[tiab] OR transdermal patch*[mh] OR patch*[tiab] OR lozenge[tiab] OR gum[tiab] OR chewing gum[mh] OR chewing gum[tiab])) AND ((randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials[mh] OR ("clinical trial"[tw]) OR ((singl*[tw] OR doubl*[tw] OR trebl*[tw] OR tripl*[tw]) AND (mask*[tw] OR blind*[tw])) OR (placebos [mh] OR placebo* [tw] OR random* [tw] OR research design [mh:noexp] OR comparative study [pt] OR evaluation studies as topic [mh] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control* [tw] OR prospective* [tw] OR volunteer* [tw]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])))
```

Para as questões relacionadas ao tratamento da dependência à nicotina em situações especiais, como em adolescentes, gestantes, idosos, pacientes oncológicos e outros, e a utilização de ferramentas auxiliares e práticas integrativas e complementares foram realizadas buscas sistemáticas por RS, sendo selecionadas as publicações mais recentes e que melhor respondessem aos desfechos de interesse (eficácia e segurança).

Avaliação da qualidade da evidência

O sistema GRADE foi utilizado para avaliar a qualidade da evidência. Nesse sistema a avaliação da qualidade da evidência é realizada para cada desfecho analisado, utilizando o conjunto disponível de evidências (2). Foram desenvolvidas tabelas de evidências na plataforma GRADEpro (GRADEpro GDT) para cada questão PICOS e os critérios considerados para a avaliação foram: limitações metodológicas (risco de viés), inconsistência, evidência indireta,



imprecisão e viés de publicação. No GRADE, a qualidade da evidência é classificada em quatro níveis: alto, moderado, baixo e muito baixo, de acordo com o Quadro 1. Esses níveis representam a confiança na estimativa dos efeitos apresentados.

Quadro 1. Níveis de evidências de acordo com o sistema GRADE.

Nível	Definição	Implicações
Alto	Há forte confiança de que o verdadeiro efeito esteja próximo daquele estimado	É improvável que trabalhos adicionais irão modificar a confiança na estimativa do efeito.
Moderado	Há confiança moderada no efeito estimado.	Trabalhos futuros poderão modificar a confiança na estimativa de efeito, podendo, inclusive, modificar a estimativa.
Baixo	A confiança no efeito é limitada.	Trabalhos futuros provavelmente terão um impacto importante em nossa confiança na estimativa de efeito.
Muito baixo	A confiança na estimativa de efeito é muito limitada. Há importante grau de incerteza nos achados.	Qualquer estimativa de efeito é incerta.

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

Desenvolvimento de recomendações

O painel para a definição das recomendações foi realizado em 01 e 02 de agosto de 2019, com participantes do comitê gestor, do grupo elaborador, especialistas, representante de sociedade médica, uma profissional de saúde atuante da PNCT na APS e uma paciente. Para cada recomendação foram discutidos a direção do curso da ação (a favor ou contra) e a força de recomendação (forte ou fraca), segundo o sistema GRADE (Quadro 2).

Quadro 2. Implicação da força da recomendação para profissionais, pacientes e gestores em saúde.

Público alvo	Forte	Fraca (condicional)
Gestores	A recomendação deve ser adotada como política de saúde na maioria das situações.	É necessário debate substancial e envolvimento das partes interessadas.



Pacientes	A maioria dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada e apenas um pequeno número não aceitaria essa recomendação.	Grande parte dos indivíduos desejaria que a intervenção fosse indicada; contudo considerável número não aceitaria essa recomendação.
Profissionais da saúde	A maioria dos pacientes deve receber a intervenção recomendada.	O profissional deve reconhecer que diferentes escolhas serão apropriadas para cada paciente para definir uma decisão consistente com os seus valores e preferências.

Fonte: Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

Para a elaboração das recomendações foram considerados os riscos e os benefícios das condutas propostas, o nível de evidências, custos, uso de recursos, aceitabilidade pelos profissionais de saúde e pacientes, além das potenciais dificuldades e barreiras para implementação de cada intervenção. A recomendação poderia ser a favor ou contra a intervenção proposta, e ainda poderia ser uma recomendação forte (o grupo estava bastante confiante que os benefícios superavam os riscos) ou fraca (a recomendação ainda gerava dúvidas quanto ao balanço entre benefício e risco).

Colocações adicionais sobre as recomendações, como potenciais exceções às condutas propostas ou esclarecimentos foram documentadas. A direção e a força da recomendação, assim como sua redação, foram definidas durante essa reunião.

O grupo elaborador recebeu as tabelas GRADE e EtD (Evidence to Decision) de cada questão PICO. As evidências, riscos e benefícios da intervenção proposta, os custos e valores e as preferências dos pacientes foram apresentados e discutidos um a um. Cada domínio foi debatido separadamente, de forma estruturada, seguindo a metodologia preconizada pelo GRADE, onde buscou-se consenso em relação às recomendações. Todo processo seguiu padrões da Rede Internacional de Diretrizes do Instituto de Medicina Americana (3).

Quadro 3. Consenso do grupo elaborador para as recomendações do PCDT

Questões	Considerações sobre a decisão
1. O aconselhamento estruturado é recomendado para a cessação?	Houve consenso entre o grupo.
2. O tratamento farmacológico associado ao aconselhamento estruturado é mais eficaz que o aconselhamento estruturado isolado?	Houve consenso entre o grupo.
3. O tratamento farmacológico associado o aconselhamento estruturado mais eficaz que o tratamento farmacológico?	Houve consenso entre o grupo.



4. O tratamento com TRN combinada é mais eficaz e seguro do que o tratamento com TRN isolada?	Houve consenso entre o grupo.
5. O tratamento com Bupropiona é mais eficaz e seguro do que o tratamento com TRN isolada?	Houve consenso entre o grupo.
6. O tratamento com Bupropiona associada a TRN isolada é mais eficaz e seguro do que o tratamento com TRN isolada?	Houve consenso entre o grupo.
7. O tratamento com Bupropiona é mais eficaz e seguro do que o tratamento com TRN combinada?	Houve consenso entre o grupo.

RECOMENDAÇÕES

PARTE I – TRATAMENTO NÃO FARMACOLÓGICO

Questão 1 – O aconselhamento estruturado é recomendado para a cessação?

Recomendação 1: Sugerimos que o aconselhamento estruturado seja utilizado para o tratamento da dependência à nicotina, condicionado a estrutura e recursos dos serviços de saúde e disponibilidade dos pacientes (recomendação condicional a favor; qualidade da evidência moderada).

Resumo de evidências: A RS de Lindson-Hawley et al (2015) (9) avaliou ensaios clínicos randomizados (ECR) com tabagistas de ambos os sexos, recrutados em qualquer ambiente, exceto mulheres grávidas e adolescentes. A intervenção foi entrevista motivacional (uma a seis sessões, com duração de cada sessão variando de 10 a 60 minutos). Foi verificado que a entrevista motivacional apresentou um aumento na cessação de tabagismo por 6 meses quando comparada ao aconselhamento breve ou cuidados habituais (RR: 1,26; IC 95% 1,16 - 1,36; 28 estudos; N = 16.803, qualidade da evidência moderada).

Comentários: Com relação às características do tratamento terapêutico não farmacológico foram encontradas quatro RS que avaliaram o tratamento em termos de categoria profissional envolvida, o aconselhamento do paciente (individual ou em grupo), número e duração das sessões.

As terapias em grupo, quando comparadas aos cuidados habituais, autoajuda, aconselhamento individual, outra intervenção comportamental ou nenhuma intervenção, apresentam maior eficácia na cessação do tabagismo (RR: 1,88; IC95% 1,52-2,33). Além disso, não há evidência de que o aconselhamento individual é mais eficaz que o em grupo (RR: 0,99; IC95% 0,76-1,28) (13).

Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas na cessação do tabagismo nos grupos tratados pelos diferentes tipos de profissionais (9,10).



Com relação ao número de sessões que devem compor o tratamento, as evidências apontam que não há diferença na eficácia com o aumento do número de sessões (9,10,11). Contudo, em uma RS publicada em 2013, foi observada diferença na eficácia do aconselhamento feito em 1 sessão (RR: 1,55; IC95% 1,35-1,79), quando comparada com múltiplas sessões (RR: 2,27; IC95% 1,87-2,75) (14).

Para o tempo das sessões de aconselhamento, não há evidência de que o aumento da duração do contato (acima de 30 minutos), aumenta o efeito na cessação do tabagismo (10).

Também não foram verificadas evidências de que haja diferença na eficácia do tratamento para cessação do tabagismo por nível de aconselhamento (mínimo ou intensivo), população de estudo (população geral e população de alto risco), uso de subsídios para ajudar no aconselhamento (manuais de autoajuda, folhetos explicativos etc.) (14) e por motivação do participante para parar de fumar (9).

PARTE II – ASSOCIAÇÃO DOS TRATAMENTOS NÃO FARMACOLÓGICO E FARMACOLÓGICO

Questão 2 - O tratamento farmacológico associado ao aconselhamento estruturado é mais eficaz que o aconselhamento estruturado isolado?

Recomendação 2: Recomendamos que seja utilizada farmacoterapia associada ao aconselhamento estruturado para o tratamento da dependência à nicotina (recomendação forte a favor; qualidade da evidência moderada).

Resumo de evidências: A RS de Stead et al (2016) (10) avaliou tabagistas, recrutados em qualquer ambiente, com a exceção de mulheres grávidas. As intervenções para cessação do tabagismo incluíram apoio comportamental e disponibilidade de farmacoterapia, independentemente do tipo. A prestação de informações escritas, breves instruções sobre o uso correto da farmacoterapia e cuidados habituais foram considerados como o comparador. Foi observado benefício da farmacoterapia combinada ao tratamento comportamental (RR: 1,83, IC 95% 1,68-1,98; 52 estudos; N = 19.488, qualidade da evidência moderada).

Questão 3 - O tratamento farmacológico associado ao aconselhamento estruturado é mais eficaz que o tratamento farmacológico?



Recomendação 3: Recomendamos que seja utilizada farmacoterapia associada ao aconselhamento estruturado para o tratamento da dependência à nicotina (recomendação forte a favor; qualidade da evidência moderada).

Resumo de evidências: A RS de Hartmann-Boyce et al (2019) (11) avaliou tabagistas, recrutados em qualquer ambiente, com a exceção de mulheres grávidas e adolescentes. Todos os participantes tiveram acesso a farmacoterapia, utilizada de forma isolada ou combinada, e a uma ou mais intervenções comportamentais. No grupo controle, o aconselhamento foi de menor intensidade (com base no número ou na duração das sessões) quando comparado ao grupo intervenção. Foi verificado que o aconselhamento mais intenso associado a farmacoterapia apresentou um benefício estatisticamente significativo, para a cessação a partir dos seis meses (RR: 1,15; IC 95% 1,08 - 1,22; 65 estudos; N = 23.331, qualidade da evidência moderada).

PARTE III – TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

TRN x placebo

Para qualquer forma de apresentação de TRN, sua utilização é maior para a cessação do tabagismo aos seis meses, quando comparada à placebo. O aumento na cessação produzido pela TRN ocorre independentemente da intensidade do suporte comportamental (15).

Com relação aos diferentes esquemas terapêuticos, em fumantes altamente dependentes há maior benefício na utilização de 4 mg de goma de nicotina em comparação com 2 mg. Assim como, o adesivo com 21 mg é mais eficaz do que o com 14 mg, em 24 horas. A utilização de adesivo por um período curto anterior à data de parada parece aumentar a cessação aos seis meses, quando comparado ao início da utilização no dia de parada (12).

Palpitações, taquicardia, dores no peito, náuseas, vômitos e distúrbios gastrointestinais estão relacionados ao uso de TRN, em comparação ao placebo (15,16,17,18,19). Em geral, os EA são referentes ao tipo de apresentação do produto: goma, pastilha, comprimido sublingual, sprays nasal e oral (soluços, dores e úlceras na boca e garganta, tosse); adesivo transdérmico (irritação na pele). Não há evidências de que a TRN, em qualquer forma de apresentação, esteja relacionada a EA graves, incluindo morte (16,17).

Questão 4 - O tratamento com TRN combinada é mais eficaz e seguro do que o tratamento com TRN isolada?



Recomendação 4: Recomendamos que TRN combinada seja oferecida para o tratamento da dependência à nicotina, em vez de TRN isolada (recomendação forte a favor; qualidade da evidência alta).

Resumo de evidências: Foi encontrada uma RS da Cochrane publicada em abril de 2019 que avaliou a combinação de diferentes apresentações de TRN com TRN isolada (12). Esse estudo incluiu tabagistas adultos motivados a abandonar o fumo, recrutados em clínicas de saúde ou na comunidade, que fumavam pelo menos 15 cigarros por dia. Os autores verificaram que a combinação de TRN é mais eficaz do que a TRN isolada (RR: 1,25; IC 95% 1,15-1,36; 14 estudos; N= 11.356, qualidade da evidência alta). Quando comparada a combinação de TRN com adesivo, a cessação do tabagismo para quem utiliza a combinação é 23% maior (RR: 1,23; IC 95% 1,12-1,36; 12 estudos; N= 8.992). Também foi observada superioridade na combinação de TRN quando comparada a uma forma rápida de entrega de nicotina (RR: 1,30; IC 95% 1,09-1,54; 6 estudos; N= 2.364, qualidade da evidência alta).

Os indivíduos tratados com combinação de TRN (adesivo + pastilha) apresentaram mais náuseas (diferença de risco: -6,4; IC95% -11,3 a -1,6), indigestão (DR: -8,3; IC 95% -11,6 a -5,0), problemas orais (DR: -6,6; IC 95% -9,5 a -3,7) e soluços (DR: -6,2; IC 95% -8,5 a -3,9), quando comparado com TRN isolada (adesivo) (19). Para a ocorrência de EA graves relacionados a utilização de CTRN x TRN isolada não foi verificada diferença estatisticamente significativa (RR: 4,44; IC 95% 0,76-25,85). Cabe salientar que a ocorrência de EA graves é rara, sendo que foram observados 6 casos entre 1475 no grupo de CTRN e 1 caso entre 1413 no grupo de TRN isolada (12).

Bupropiona x placebo

O uso de bupropiona para o tratamento de dependência à nicotina demonstra aumento na cessação por seis meses ou mais, em relação ao placebo. Na comparação entre diferentes dosagens (300 mg versus 150 mg), não há evidência de diferença significativa na cessação (4).

Os principais EA associados ao uso de bupropiona em comparação a placebo são: boca seca, insônia, perturbação gastrointestinal e constipação. Não há evidências de EA graves, EA graves cardiovasculares e nem EA graves neuropsiquiátricos associados ao uso de bupropiona para cessação do tabagismo (4,19,21).



QUESTÃO 5 - O tratamento com Bupropiona é mais eficaz e seguro do que o tratamento com TRN isolada?

Recomendação 5: Sugerimos que Bupropiona em monoterapia seja utilizada para o tratamento de dependência à nicotina, em vez de TRN isolada. Condicionada a existência de médico prescritor, estrutura e recursos dos serviços de saúde e características individuais dos pacientes (recomendação condicional a favor; qualidade da evidência moderada).

Resumo de evidências: A RS de Hughes et al (2014) (4) avaliou o uso de antidepressivos, entre eles, a bupropiona, para o tratamento de tabagistas. A análise foi feita incluindo dois ECR que avaliavam a combinação de TRN, sendo assim a metanálise foi refeita excluindo esses estudos. Quando comparada com a TRN isolada, a bupropiona não demonstrou eficácia superior, sendo o RR 1,02 (IC95% 0,90 -1,17; 10 estudos, N=3.366).

A busca foi atualizada a partir de julho de 2013, sendo encontrados dois ECR (5,22). Foi refeita a metanálise, mas não houve mudança no resultado (RR: 1,03; IC95% 0,92-1,14; 12 estudos, N= 5.440, qualidade da evidência moderada).

Com relação aos EA, Stapleton et al (2013) (23) avaliou 827 indivíduos e verificou maiores incidências de boca seca, cefaleia, náusea, tontura, depressão, ansiedade/pânico, dor torácica, desorientação e perda de apetite entre os que usaram bupropiona. Irritação nasal (spray nasal de nicotina) e irritação da pele (adesivo de nicotina) foram mais comuns entre aqueles que utilizaram a TRN. Anthenelli et al (2016) (22), avaliou 1995 participantes de uma coorte não psiquiátrica e não observou diferença significativa com relação aos EA neuropsiquiátricos entre os que utilizaram bupropiona e TRN (adesivo) (Diferença de risco: 0,13; IC 95% -1,19 to 1,45). Para os EA a qualidade da evidência foi baixa (rever após decisão sobre se penaliza ou não por risco de viés).

QUESTÃO 6 - O tratamento com Bupropiona associada a TRN isolada é mais eficaz e seguro do que o tratamento com TRN isolada?

Recomendação 6: Sugerimos que Bupropiona associada a TRN isolada seja oferecida para o tratamento de dependência à nicotina em pacientes que não se beneficiam de TRN isolada. Condicionada a existência de médico prescritor, estrutura e recursos dos serviços de saúde e características individuais dos pacientes (recomendação condicional a favor; qualidade da evidência muito baixa).



Resumo de evidências: O tratamento combinado de bupropiona com TRN comparado ao uso de TRN isolada também foi um desfecho avaliado pela RS de Hughes et al (2014) (4), sendo que a associação de TRN à bupropiona não foi capaz de superar a TRN com adesivo (RR: 1,24; IC95% 0,84-1,84; 9 estudos, N= 1.774), com pastilha (RR: 1,21; IC95% 0,81-1,81; 2 estudos; N= 1.051) ou pela livre escolha de TRN (RR: 0,97; IC 95% 0,73-1,28; 1 estudo; N= 662). Foi encontrado um novo ECR (5) na atualização da busca e a inclusão desses achados na nova metanálise não alterou o resultado (RR: 1,21; IC 95% 0,98-1,51; 13 estudos; N= 3.547, qualidade da evidência muito baixa).

Na avaliação de segurança, a qualidade da evidência foi baixa. Kalman et al (2011) (24) não observou diferenças significativas entre os grupos de TRN (n= 70) e bupropiona + TRN (n= 73), com relação a insônia, ansiedade, dor de cabeça, tontura, boca seca e náusea. No estudo de Schnoll et al (2010) (25), que avaliou 246 indivíduos, também não houve diferença significativa entre os braços de tratamento para o conjunto de eventos adversos ($p = 0,80$). Simon et al (2004) (26) também não encontrou diferença significativa no percentual de participantes que relatou um ou mais eventos adversos, quando comparados os grupos de TRN (n= 123) e bupropiona + TRN (n= 121) ($P = 0,07$). Comparado com o grupo TRN, o grupo de bupropiona relatou boca seca (22% vs 8%; $P < 0,01$) e desconforto gastrointestinal (9% vs 1%; $P < 0,01$) mais frequentemente. Stapleton et al (2013) (23) (n= 662) verificou maior incidência de distúrbios do sono, dor de cabeça, boca seca, náuseas, tontura, desorientação e perda de apetite no grupo bupropiona + TRN, enquanto no grupo TRN foi maior irritação na pele ($P < 0,05$).

QUESTÃO 7 - O tratamento com Bupropiona é mais eficaz e seguro do que o tratamento com TRN combinada?

Recomendação 7: Sugerimos que TRN combinada seja oferecida para o tratamento de dependência à nicotina, em vez de Bupropiona (recomendação fraca contra a intervenção, a favor do comparador; qualidade da evidência alta).

Resumo de evidências: Poucos ECR avaliaram o tratamento para dependência a nicotina usando bupropiona em comparação a combinação de TRN. Na RS de Hughes et al (2014) (4) foram incluídos apenas dois estudos e o resultado da metanálise aponta para menor eficácia da bupropiona quando comparada a TRN combinada (adesivo + goma) (RR: 0,74; IC 95%: 0,55-0,98;



N= 720, qualidade da evidência alta). Não foram encontrados ECR adicionais, que respondessem a essa pergunta, na atualização da busca.

Com relação aos EA, a qualidade da evidência foi baixa. Piper et al (2009) (27) observou que houve maior proporção de relatos de eventos adversos entre os participantes que utilizaram combinações de TRN (adesivo + pastilha) (n= 262) do que entre os que utilizaram bupropiona (n= 262). Os autores não apresentaram estatística de comparação entre os grupos de tratamento. De forma geral boca seca, alteração no paladar, distúrbios no sono e sonhos anormais foram mais frequentes no grupo bupropiona, enquanto náusea, irritação na pele, na boca e na garganta, soluços, flatulência e dispepsia foram mais frequentes no grupo de combinação de TRN.

REFERÊNCIAS

1. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 96 p. il.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 72 p.: il.
3. Qaseem A, Forland F, Macbeth F, Ollenschläger G, Phillips S, van der Wees P. Board of Trustees of the Guidelines International Network. Guidelines International Network: toward international standards for clinical practice guidelines. *Ann Intern Med.* 2012 Apr 3;156(7):525-31.
4. Hughes JR, Stead LF, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 1. Art. No.: CD000031.
5. 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.
6. StataCorp. 2017. Stata Statistical Software: Release 15. College Station, TX: StataCorp LLC.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. ROBIS – Risk of Bias in Systematic Reviews: ferramenta para avaliar o risco de viés em revisões sistemáticas: orientações de uso / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Ciência e Tecnologia. – Brasília: Ministério da Saúde, 2017. 52 p.: il.



8. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman, AD et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
9. Lindson-Hawley N, Thompson TP, Begh R. Motivational interviewing for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 3. Art. Nº.:CD006936.
10. Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioral interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 3. Art. Nº.: CD008286.
11. Hartmann-Boyce J, Hong B, Livingstone-Banks J, Wheat H, Fanshawe TR. Additional behavioral support as an adjunct to pharmacotherapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 6. Art. No.: CD009670.
12. Lindson N, Chepkin SC, Ye W, Fanshawe TR, Bullen C, Hartmann-Boyce J. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 4. Art. No.: CD013308.
13. Stead LF, Carroll AJ, Lancaster T. Group behavior therapy programmes for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 3. Art. Nº.:CD001007.
14. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5. Art. Nº.:CD000165.
15. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, Bullen C, Lancaster T. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 5. Art. No.: CD000146.
16. Moore D, Aveyard P, Connock M, Wang D, Fry-Smith A, Barton P. Effectiveness and safety of nicotine replacement therapy assisted reduction to stop smoking: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;338:b1024.
17. Mills EJ, Wu P, Lockhart I, Wilson K, Ebberts 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. *Tobacco Induced Diseases* 2010, 8:8.
18. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 11. Art. No.: CD000146.
19. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5. Art.No.:CD009329.



20. Baker TB, Piper ME, Stein JH, Smith SS, Bolt DM, Fraser DL et al. Effects of Nicotine Patch vs Varenicline vs Combination Nicotine Replacement Therapy on Smoking Cessation at 26 Weeks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Jan 26;315(4):371-9.
21. Wu P, Wilson K, Dimoulas P, Mills EJ. Effectiveness of smoking cessation therapies: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health*. 2006 Dec 11;6:300.
22. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, St Aubin L, McRae T, Lawrence D et al. Neuropsychiatric safety and efficacy of varenicline, bupropion, and nicotine patch in smokers with and without psychiatric disorders (EAGLES): a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Lancet*. 2016 Jun 18;387(10037):2507-20.
23. Stapleton J, West R, Hajek P, Wheeler J, Vangeli E, Abdi Z et al. Randomized trial of nicotine replacement therapy (NRT), bupropion and NRT plus bupropion for smoking cessation: effectiveness in clinical practice. *Addiction*. 2013 Dec;108(12):2193-201.
24. Kalman D, Herz L, Monti P, Kahler CW, Mooney M, Rodrigues S et al. Incremental efficacy of adding bupropion to the nicotine patch for smoking cessation in smokers with a recent history of alcohol dependence: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Drug Alcohol Depend*. 2011 Nov 1;118(2-3):111-18.
25. Schnoll RA, Martinez E, Tatum KL, Weber DM, Kuzla N, Glass M et al. A bupropion smoking cessation clinical trial for cancer patients. *Cancer Causes Control*. 2010 Jun;21(6):811-20.
26. Simon JA, Duncan C, Carmody TP, Hudes ES. Bupropion for smoking cessation: a randomized trial. *Arch Intern Med*. 2004 Sep 13;164(16):1797-803.
27. Piper ME, Smith SS, Schlam TR, Fiore MC, Jorenby DE, Fraser D et al. A randomized placebo-controlled clinical trial of 5 smoking cessation pharmacotherapies. *Arch Gen Psychiatry*. 2009 Nov;66(11):1253-262.



PERFIS DE EVIDÊNCIA

PERGUNTA 1

O aconselhamento estruturado é mais eficaz que o aconselhamento breve ou cuidado usual para cessação do tabagismo?

INTERVENÇÃO:	aconselhamento estruturado (entrevista motivacional realizada em 1 a 6 sessões, com duração de cada sessão variando de 10 a 60 minutos)
COMPARADOR:	aconselhamento breve ou cuidado usual (em menor intensidade em relação ao cuidado estruturado)
PRINCIPAIS DESFECHOS:	Eficácia (cessação)

GRADE							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	aconselhamento estruturado	aconselhamento breve ou cuidado usual	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Eficácia (cessação) (seguimento: 6 meses)

28	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	1234/9021 (13.7%)	810/7782 (10.4%)	RR 1.26 (1.16 para 1.36)	27 mais por 1.000 (de 17 mais para 37 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
----	-------------------------------	-----------	-----------	--------------------	-----------	--------	-------------------	------------------	------------------------------------	---	------------------	---------

95% CI: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo

Explicações

a. Diferentes intervenções motivacionais utilizadas nos ECR



PERGUNTA 2

O tratamento farmacológico associado ao aconselhamento estruturado é mais eficaz que o aconselhamento estruturado isolado para a cessação do tabagismo?	
OPÇÃO:	tratamento farmacológico associado ao aconselhamento estruturado
COMPARAÇÃO:	aconselhamento estruturado isolado
PRINCIPAIS DESFECHOS:	Eficácia (cessação)

GRADE							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	tratamento farmacológico associado ao aconselhamento estruturado	aconselhamento estruturado isolado	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Eficácia (cessação) (seguimento: 6 meses)

52	ensaios clínicos randomizados	não grave	não grave	grave ^a	não grave	nenhum	1529/10070 (15.2%)	808/9418 (8.6%)	RR 1.83 (1.68 para 1.98)	71 mais por 1.000 (de 58 mais para 84 mais)	⊕⊕⊕○ MODERADA	CRÍTICO
----	-------------------------------	-----------	-----------	--------------------	-----------	--------	--------------------	-----------------	------------------------------------	---	------------------	---------

95% CI: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo

Explicações

a. Variação no tipo e duração do suporte comportamental entre os estudos.



PERGUNTA 3

O tratamento farmacológico associado ao aconselhamento estruturado é mais eficaz que o tratamento farmacológico isolado para a cessação do tabagismo?

OPÇÃO: tratamento farmacológico associado o aconselhamento estruturado

COMPARAÇÃO: tratamento farmacológico isolado

PRINCIPAIS DESFECHOS: Eficácia (cessação)

GRADE							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	tratamento farmacológico associado o aconselhamento estruturado	tratamento farmacológico isolado	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Eficácia (cessação) (seguimento: 6 meses)

65	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave	grave ^b	não grave	nenhum	2291/11630 (19.7%)	2006/11701 (17.1%)	RR 1.15 (1.08 para 1.22)	26 mais por 1.000 (de 14 mais para 38 mais)	 MODERADA	CRÍTICO
----	-------------------------------	------------------------	-----------	--------------------	-----------	--------	--------------------	--------------------	------------------------------------	---	--	---------

95% CI: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo

Explicações

a. A maioria dos estudos fez randomização e cegamento. Com relação a sigilo de alocação: 22 fizeram, 1 não fez e para 39 ECR não houve certeza.

b. Em alguns ECR a população avaliada foi diferente da pop. geral (usuários de álcool, em tratamento com metadona, pacientes hospitalizados, HIV+, portadores de esquizofrenia, militares, fumantes leves, adultos sem teto, adolescentes), variação nas intervenções comportamentais; 2 ECR c/ desfecho em 12 sem; 14 ECR com financiamento não declarado ou com conflito de interesse.



PERGUNTA 4

O tratamento com TRN combinada é mais eficaz e seguro do que o tratamento com TRN isolada para a cessação do tabagismo?

OPÇÃO:	combinação de TRN (CTRN)
COMPARAÇÃO:	TRN isolada
PRINCIPAIS DESFECHOS:	Eficácia (cessação); Segurança (eventos adversos)

GRADE							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	combinação de TRN	TRN isolada	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Eficácia (cessação) (seguimento: 6 meses)

14	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	881/5218 (16.9%)	852/6138 (13.9%)	RR 1.25 (1.15 para 1.36)	35 mais por 1.000 (de 21 mais para 50 mais)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
----	-------------------------------	------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	------------------	------------------	------------------------------------	---	--------------	---------

Segurança (eventos adversos) (seguimento: 6 meses)



GRADE							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	combinação de TRN	TRN isolada	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	Baker et al. (2016) com 1086 participantes - Os indivíduos tratados com combinação de TRN (adesivo + pastilha) apresentaram mais náuseas (diferença de risco: -6,4; IC95% -11,3 a -1,6), indigestão (DR: -8,3; IC 95% -11,6 a -5,0), problemas orais (DR: -6,6; IC 95% -9,5 a -3,7) e soluços (DR: -6,2; IC 95% -8,5 a -3,9), quando comparado com TRN isolada (adesivo). Para os demais EA avaliados não houve diferença entre os grupos (coceira, sonhos vívidos, insônia, vermelhidão, vômito, constipação, tontura, dor de cabeça, sonolência). Foi encontrada uma RS (Lindson et al, 2019) que comparou a ocorrência de EA graves com relação a utilização de CTRN x TRN isolada e não encontrou diferença estatisticamente significativa entre as intervenções (RR: 4,44; IC 95% 0,76-25,85). Cabe salientar que a ocorrência de EA graves é rara, sendo que foram observados 6 casos entre 1475 no grupo de CTRN e 1 caso entre 1413 no grupo de TRN isolada.		 BAIXA		IMPORTANTE	

95% CI: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo

Explicações

- a. Cinco ECR não fizeram cegamento; randomização foi incerta em 4 ECR; sigilo de alocação não foi feito em um e foi incerto em outros 5 ECR. Contudo, acredita-se que esses problemas metodológicos não possuem grande influência sobre o resultado.
- b. O estudo apresenta risco de viés para alocação sigilosa e cegamento.
- c. Estudo único, com pequeno n para evidência.



PERGUNTA 5

O tratamento com bupropiona é mais eficaz e seguro do que o tratamento com TRN isolada para a cessação do tabagismo?

Devemos usar BUP ou TRN isolado?

OPÇÃO:	bupropiona
COMPARAÇÃO:	TRN isolada
PRINCIPAIS DESFECHOS:	Eficácia (cessação); Segurança (eventos adversos)

GRADE							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	bupropiona	TRN isolada	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Eficácia (cessação) (seguimento: 6 meses)

12	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave	não grave	grave ^b	nenhum	500/2352 (21.3%)	673/3088 (21.8%)	RR 1.03 (0.92 para 1.14)	7 mais por 1.000 (de 17 menos para 31 mais)	 MODERADA	CRÍTICO
----	-------------------------------	------------------------	-----------	-----------	--------------------	--------	------------------	------------------	------------------------------------	---	---	---------

Segurança (eventos adversos) (seguimento: 6 meses)



GRADE							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	bupropiona	TRN isolada	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
2	ensaios clínicos randomizados	grave ^c	grave ^d	não grave	não grave	nenhum	Stapleton (2013), avaliou 827 indivíduos e verificou maiores incidências de boca seca, cefaleia, náusea, tontura, depressão, ansiedade / pânico, dor torácica, desorientação e perda de apetite entre os que tomavam bupropiona. Irritação nasal (spray nasal de nicotina) e irritação da pele (adesivo de nicotina) foram mais comuns entre aqueles que utilizaram a TRN. Anthenelli (2016), avaliou 1995 participantes de uma coorte não psiquiátrica e não observou diferença significativa com relação aos EA neuropsiquiátricos entre os que utilizaram bupropiona e TRN (adesivo) (Diferença de risco: 0,13; IC 95% -1,19 a 1,45).				 BAIXA	

95% CI: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo

Explicações

- Seis ECR não fizeram cegamento, não houve certeza com relação a sigilo de alocação e randomização para a maioria dos estudos. Contudo, acredita-se que esses problemas metodológicos não possuem grande influência sobre o resultado.
- IC da estimativa de efeito varia de 0,92 a 1,14, entre a superioridade e inferioridade da bupropiona, ou seja, existe risco de dano ou benefício, de modo a agregar incerteza na estimativa.
- Um dos estudos (Stapleton, 2013) não realizou cegamento.
- Os resultados com relação aos EA neuropsiquiátricos foram contraditórios entre os dois ECR.



PERGUNTA 6

O tratamento com bupropiona associada a TRN isolada é mais eficaz e seguro do que o tratamento com TRN isolada para a cessação do tabagismo?

OPÇÃO:	bupropiona + TRN
COMPARAÇÃO:	TRN isolada
PRINCIPAIS DESFECHOS:	Eficácia (cessação); Segurança (eventos adversos)

Nº dos estudos	Delimitação do estudo	GRADE					Nº de pacientes		Efeito		Certeza da evidência	Importância
		Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	bupropiona + TRN	TRN isolada	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Eficácia (cessação) (seguimento: 6 meses)

13	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	grave ^b	grave ^c	grave ^d	nenhum	375/1678 (22.3%)	352/1869 (18.8%)	RR 1.21 (0.98 para 1.51)	40 mais por 1.000 (de 4 menos para 96 mais)	⊕○○○ MUITO BAIXA	CRÍTICO
----	-------------------------------	------------------------	--------------------	--------------------	--------------------	--------	------------------	------------------	------------------------------------	---	---------------------	---------

Segurança (eventos adversos) (seguimento: 6 meses)



GRADE							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delineamento do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	bupropiona + TRN	TRN isolada	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
4	ensaios clínicos randomizados	grave ^e	grave ^f	grave ^g	não grave	nenhum	<p>Kalman (2011) não observou diferenças significativas entre os grupos de TRN (n= 70) e bupropiona + TRN (n= 73), com relação a insônia, ansiedade, dor de cabeça, tontura, boca seca e náusea. No estudo de Schnoll (2010), que avaliou 246 indivíduos, também não houve diferença significativa entre os braços de tratamento para o conjunto de eventos adversos (p = 0,80). Simon (2004) também não encontrou diferença significativa no percentual de participantes que relatou um ou mais eventos adversos, quando comparados os grupos de TRN (n= 123) e bupropiona + TRN (n= 121) (P = 0,07). Comparado com o grupo TRN, o grupo de bupropiona relatou boca seca (22% vs 8%; P <0,01) e desconforto gastrointestinal (9% vs 1%; P <0,01) mais frequentemente. Stapleton (2013) (n= 662) verificou maior incidência de distúrbios do sono, dor de cabeça, boca seca, náuseas, tontura, desorientação e perda de apetite no grupo bupropiona + TRN, enquanto no grupo TRN foi maior irritação na pele (P<0,05).</p>		<p>MUITO BAIXA</p>	IMPORTANTE		

95% CI: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo

Explicações

- Incerteza sobre sigilo de alocação, randomização e cegamento para a maioria dos estudos. Três ECR não fizeram cegamento. Contudo, acredita-se que esses problemas metodológicos não possuem grande influência sobre o resultado.
- Inconsistência: I² de 49,4%, estudos heterogêneos.
- Dos 13 ECR incluídos 7 apresentaram populações específicas e 1 apresenta desfecho medido em 12 semanas.
- O IC da estimativa de efeito varia de 0,97 a 1,43, entre a superioridade e inferioridade da bupropiona + TRN.
- Para 3 dos 4 ECR não há certeza sobre randomização, sigilo de alocação e cegamento e 1 ECR não foi cego.
- Quando avaliados os EA separadamente, 2 ECR não encontraram diferença significativa e 2 ECR verificaram diferenças entre os grupos. Os 2 ECRs que avaliaram o conjunto de EA não encontraram diferenças entre os grupos.
- Em 2 estudos a população avaliada era composta por pacientes com diagnóstico de câncer e com uso abusivo de álcool.



PERGUNTA 7

O tratamento com bupropiona é mais eficaz e seguro do que o tratamento com TRN combinada para a cessação do tabagismo?

OPÇÃO:	bupropiona
COMPARAÇÃO:	combinação de TRN
PRINCIPAIS DESFECHOS:	Eficácia (cessação); Segurança (eventos adversos)

GRADE							No de pacientes		Efeito		Certeza da evidência	Importância
No dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	bupropiona	combinação de TRN	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		

Eficácia (cessação) (seguimento: 6 meses)

2	ensaios clínicos randomizados	não grave ^a	não grave	não grave	não grave	nenhum	43/174 (24.7%)	182/546 (33.3%)	RR 0.74 (0.55 para 0.98)	87 menos por 1.000 (de 150 menos para 7 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRÍTICO
---	-------------------------------	------------------------	-----------	-----------	-----------	--------	----------------	-----------------	------------------------------------	--	--------------	---------

Segurança (eventos adversos) (seguimento: 6 meses)



GRADE							Nº de pacientes		Efeito		Certeza da evidência	Importância
Nº dos estudos	Delimitação do estudo	Risco de viés	Inconsistência	Evidência indireta	Imprecisão	Outras considerações	bupropiona	combinação de TRN	Relativo (95% CI)	Absoluto (95% CI)		
1	ensaios clínicos randomizados	grave ^b	não grave	não grave	grave ^c	nenhum	Piper (2009) observou que houve maior proporção de relatos de eventos adversos entre os participantes que utilizaram combinações de TRN (adesivo + pastilha) (n= 262) do que entre os que utilizaram bupropiona (n= 262). Os autores não apresentaram estatística de comparação entre os grupos de tratamento. De forma geral boca seca, alteração no paladar, distúrbios no sono e sonhos anormais foram mais frequentes no grupo bupropiona, enquanto náusea, irritação na pele, na boca e na garganta, soluços, flatulência e dispepsia foram mais frequentes no grupo de combinação de TRN.				 BAIXA	IMPORTANTE

95% CI: Intervalo de confiança; RR: Risco relativo

Explicações

- a. Smith, 2009 não fez cegamento e para Piper, 2009 não houve certeza com relação a esse critério. Não houve certeza com relação à randomização para ambos os estudos e ao sigilo de alocação para Smith, 2009. Contudo, acredita-se que esses problemas metodológicos não possuem grande influência sobre o resultado.
- b. Não houve certeza sobre randomização e cegamento.
- c. Estudo único, com n pequeno para evidência.