

Vareniclina para cessação do tabagismo

Relatório nº 468
Julho/2019



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Vareniclina para cessação do tabagismo

Brasília – DF
2019



2019 Ministério da Saúde.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde
Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde
Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP: 70058-900 – Brasília/DF
Tel: (61) 3315-3466
Site: <http://conitec.gov.br/>
E-mail: conitec@saude.gov.br

Elaboração

DIVISÃO DE CONTROLE DO TABAGISMO E OUTROS FATORES DE RISCOS
NÚCLEO DE AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA – INCA/ MS

*Aline de Mesquita Carvalho
Flávia de Miranda Corrêa
Laura Augusta Barufaldi
Luciana Castaneda Ribeiro
Renata Leborato Guerra
Ricardo Ribeiro Alves Fernandes
Rita de Cássia Ribeiro de Albuquerque
Vera Lúcia Gomes Borges*

Colaboradores Científicos:

*André Salem Szklo
Cid Manso de Mello Vianna
Marianna de Camargo Cancela*

Revisão Técnica:

*Valéria de Souza Cunha
Liz Maria de Almeida*

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma de seleção das evidências	17
Figura 2 – Tabela sumário dos resultados para a qualidade da evidência, segundo o GRADE	23
Figura 3 – Representação esquemática dos estados de transição do modelo	34

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 – Custos e efetividade das alternativas resultantes da simulação de Monte Carlo de 2ª ordem	43
Gráfico 2 – Diagrama de Tornado das variáveis modelo	44
Gráfico 3 – Custo e efetividade incremental da CTRN vs. Bupropiona + Adesivo de reposição de nicotina	45
Gráfico 4 – Curvas de aceitabilidade em diferentes limiares de disposição a pagar	46

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICOS)	15
Quadro 2 – Fase 1 da avaliação do risco de viés pela ROBIS (Cahill, 2013 e Cahill, 2016)	19
Quadro 3a – Fase 2 da avaliação do risco de viés pela ROBIS (Cahill, 2013)	20
Quadro 3b – Fase 2 da avaliação do risco de viés pela ROBIS (Cahill, 2016)	21
Quadro 4 – Fase 3 da avaliação do risco de viés pela ROBIS (Cahill, 2013 e Cahill, 2016)	22

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Medicamento disponível no Brasil contendo tartarato de vareniclina para a cessação do tabagismo	15
Tabela 2 – Resultados de eficácia da vareniclina	27
Tabela 3 – Resultados de segurança da vareniclina	28
Tabela 4 – Posologias de tratamento para cessação do tabagismo	32
Tabela 5 – Utilidade média e erro padrão das morbidades relacionadas ao tabagismo	33
Tabela 6 – Riscos relativos de eficácia das alternativas de tratamento para cessação do tabagismo	36
Tabela 7 – Riscos relativos para os fumantes de desenvolver as morbidades relacionadas ao tabagismo	38
Tabela 8 – Riscos relativos dos ex-fumantes em relação aos fumantes (relacionado a idade em que parou de fumar), de desenvolver as morbidades relacionadas ao tabagismo	39
Tabela 9 – Incidência por 100.000 habitantes na população geral	40
Tabela 10 – Custos de tratamento e custos relacionados as morbidades associadas ao tabagismo	41
Tabela 11 – Custo e efetividade das intervenções comparadas para o tratamento do tabagismo	43
Tabela 12 – Estimativa de dispensação de unidades de medicamentos em 2018	49
Tabela 13 – Número estimado de pacientes fazendo tratamento de cessação do tabagismo com os respectivos medicamentos	49
Tabela 14 – Gasto total com as intervenções para cessação do tabagismo	50
Tabela 15 – Impacto orçamentário total e incremental da incorporação da vareniclina com cenários de substituição parcial do adesivo e total das demais alternativas	51
Tabela 16 – Impacto orçamentário total e incremental da incorporação da vareniclina apenas nos fumantes pesados usuários de bupropiona e adesivo (em diferentes níveis de substituição)	51
Tabela 17 – Impacto Orçamentário da CTRN no cenário (a) (substituição apenas dos usuários de bupropiona) em diferentes graus de utilização de goma	52
Tabela 18 – Impacto Orçamentário da CTRN no cenário (b) (substituição apenas dos usuários de adesivo) em diferentes graus de utilização de goma	52

Tabela 19 – Impacto Orçamentário da CTRN no cenário (c) (substituição em todos os pacientes por CTRN) em diferentes graus de utilização de goma	52
Tabela 20 – Impacto Orçamentário do cenário A (substituição de apenas 20% dos usuários de bupropiona) em diferentes graus de utilização de goma	53
Tabela 21 – Impacto Orçamentário do cenário B (substituição de apenas 20% dos usuários de adesivo) em diferentes graus de utilização de goma	53
Tabela 22 – Impacto Orçamentário do cenário C (substituição de 20% dos usuários de bupropiona e adesivo) em diferentes graus de utilização de goma	53

SUMÁRIO

1.	CONTEXTO	5
2.	APRESENTAÇÃO.....	7
3.	RESUMO EXECUTIVO	8
4.	CONDIÇÃO CLÍNICA.....	10
4.1	Aspectos clínicos e epidemiológicos	10
4.2	Tratamento recomendado	11
5.	A TECNOLOGIA	12
5.1	Descrição.....	12
5.2	Ficha técnica.....	13
5.3	Medicamento disponível no Brasil	14
6.	ANÁLISE DA EVIDÊNCIA	16
6.1	Busca por evidências	16
6.2	Avaliação crítica das evidências.....	19
6.3	Evidência clínica	25
6.4	Avaliação Econômica.....	30
6.4.1	METODOLOGIA.....	30
•	População-alvo.....	30
•	Horizonte de tempo	30
•	Perspectiva.....	30
•	Comparadores.....	30
•	Desconto	31
•	Desfecho de efetividade.....	31
•	Modelo Econômico.....	32
•	Morbidades.....	34
•	Recaídas.....	36
•	Custos	36
•	Análise de sensibilidade	38
6.4.2	RESULTADOS	39
•	CASO BASE	39
•	ANÁLISE DE SENSIBILIDADE.....	40
6.5	Análise de Impacto Orçamentário	43
6.5.1	METODOLOGIA.....	43

6.5.2	RESULTADOS	45
6.6	Avaliação por outras agências de ATS	48
6.7	Monitoramento do horizonte tecnológico.....	49
6.8	Considerações gerais	49
7.	RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC.....	52
8.	CONSULTA PÚBLICA.....	52
8.1	Contribuições técnico-científicas	53
8.2	Contribuições sobre experiência ou opinião	56
8.3	Avaliação global das contribuições	60
9.	DELIBERAÇÃO FINAL	61
10.	DECISÃO.....	61
11.	REFERÊNCIAS.....	62
12.	ANEXOS.....	66

1. CONTEXTO

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

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

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

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

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

Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Conitec, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em

consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

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

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



2. APRESENTAÇÃO

A dependência à nicotina, além de ser uma doença, é fator causal para aproximadamente 50 outras doenças incapacitantes e fatais, como câncer, doenças cardiovasculares e respiratórias crônicas. Visando uma resposta a esse grave problema de saúde pública, desde o final da década de 1980, 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). As estratégias incluem um conjunto de ações nacionais que compõem o Programa Nacional de Controle do Tabagismo (PNCT), objetivando a redução da morbimortalidade na população brasileira relacionada ao consumo de derivados do tabaco. O PNCT atua em um modelo de ações educativas, de comunicação, de atenção à saúde, legislativas e econômicas que se potencializam para reduzir prevalência, promovendo cessação, desestimulando iniciação, além de proteger o fumante passivo (1).

O modelo de tratamento para o tabagismo adotado no Brasil tem como base a abordagem cognitivo-comportamental. Essa abordagem pode ser realizada em grupo de 10 a 15 tabagistas ou individualmente, sendo composta de avaliação inicial, quatro sessões de 90 minutos, preferencialmente semanais, duas sessões quinzenais, seguidas de sessões mensais até completar um ano de tratamento. A prescrição de medicação é um recurso de apoio ao tratamento comportamental utilizado em presença de elevado grau de dependência à nicotina. Atualmente, no país, os medicamentos considerados como tratamento de primeira linha para a dependência à nicotina no SUS são: a Terapia de Reposição de Nicotina (TRN) e o cloridrato de bupropiona (2).

Na elaboração deste documento, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde - MS (3).



3. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Tartarato de Vareniclina (Champix®)

Indicação: Dependência à nicotina.

Demandante: Divisão de Controle do Tabagismo e Outros Fatores de Risco. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva – INCA/MS.

Introdução: O tabagismo é fator causal para doenças incapacitantes e fatais, como câncer, doenças cardiovasculares e respiratórias crônicas. Atualmente, o modelo de tratamento adotado no SUS tem como base a abordagem cognitivo-comportamental e apoio farmacoterápico, quando necessário, com reposição de nicotina e cloridrato de bupropiona.

Pergunta: O tratamento com vareniclina é mais eficaz, seguro e custo-efetivo para a cessação do tabagismo do que as terapias farmacológicas atualmente disponíveis no SUS?

Evidências científicas: A vareniclina (período habitual de tratamento de 12 semanas) demonstrou eficácia quando comparada ao grupo placebo, para a cessação do tabagismo - 6 meses ou mais (RR 2,24; IC95% 2,06 - 2,43). Quando comparada com bupropiona, a vareniclina mostrou-se mais eficaz tanto na abstinência aos 6 meses (RR 1,39; IC95% 1,25 – 1,54), como na abstinência às 52 semanas (RR 1,52; IC95% 1,22 – 1,88), ambas com tratamento usual (12 semanas). Na comparação com TRN isolada, a vareniclina também mostrou uma eficácia maior para abstinência aos 6 meses (RR 1,25; IC95% 1,14 – 1,37), ambas com tratamento usual (12 semanas). Contudo, quanto se compara a vareniclina com a combinação de TRN (CTRN), não foi verificada diferença entre os tratamentos (OR 1,06; IC95% 0,75-1,48). Resultado similar foi verificado em um ECR que avaliou a comparação direta entre a CTRN e vareniclina, a taxa de cessação do tabagismo após seis meses foi estatisticamente semelhante entre os grupos, correspondendo a 26,8% e 23,6%, respectivamente. Os eventos adversos moderados significativamente mais frequentes para vareniclina foram: náusea, insônia, sonhos anormais e dor de cabeça. Depressão e ideação suicida não apresentaram associação com o uso de vareniclina. Por fim, observou-se um risco aumentado de 25% de eventos adversos sérios para a utilização de vareniclina em comparação ao placebo (RR 1,25; IC25% 1,04 - 1,49).

Avaliação econômica: O tratamento com vareniclina não se mostrou mais custo-efetivo que o tratamento com CTRN, sendo a vareniclina uma alternativa dominada pela CTRN, com mesma efetividade e custo médio por paciente superior. Os resultados para a simulação probabilística (Monte Carlo de 1ª e 2ª ordem) com 10.000 simulações de 3.000 pacientes foram similares e a



razão de custo-efetividade incremental da CTRN quando comparada à alternativa não dominada de monoterapia com bupropiona foi de R\$ 2.106,32/QALY. A CTRN apresentou razão de custo-efetividade incremental favorável inclusive em limiares de disposição a pagar restritos, apresentando 100% de probabilidade de ser custo-efetiva no limiar de 0,5 PIB *perca pita*.

Avaliação de impacto orçamentário: Ambas as tecnologias mostraram grande variação dentro dos diversos cenários simulados em comparação à TRN isolada e à bupropiona. O impacto orçamentário da vareniclina variou entre R\$ 14.155.153,65 a R\$ 208.083.216,00, e o da CTRN (forma lenta e rápida de liberação de nicotina) variou entre R\$ 9.574.166,25 a R\$ 290.210.250,00. Tal variação mostra a necessidade de se avaliar as incertezas relacionados ao uso dos medicamentos, como a quantidade média consumida, a estrutura do sistema de saúde, a proporção de pacientes que teriam acesso a prescrição médica e o orçamento disponível, de forma a obter o menor impacto orçamentário com a estratégia mais custo-efetiva.

Recomendação preliminar: O Plenário, na reunião da CONITEC realizada em 08 de maio de 2019, considerou que o modelo de tratamento para a cessação do tabagismo adotado no Brasil já preconiza e disponibiliza a utilização de farmacoterapia adjuvante pelo SUS (TRN e Cloridrato de Bupropiona). Não há evidência científica, até o momento, da superioridade da vareniclina para a cessação do tabagismo, quando comparada com a combinação de duas TRN (forma lenta e rápida de liberação de nicotina) e a avaliação econômica mostrou a vareniclina como opção dominada em relação à combinação de TRN. Portanto, emitiu-se recomendação preliminar pela não incorporação no SUS da vareniclina (Champix®) para o tratamento do tabagismo.

Consulta Pública: Foram recebidas 8 contribuições técnico-científicas e 39 contribuições de experiência ou opinião, a maioria discordante com a recomendação preliminar da CONITEC. Não foram apresentados dados de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário, relacionados a comparação da vareniclina com a CTRN, para contra argumentar os dados apresentados nesse relatório. A CONITEC entendeu que não houve argumentação que justificasse a alteração da sua recomendação inicial.

Recomendação final: Os membros da CONITEC em 03/07/2019 deliberaram por recomendar a não incorporação no SUS da vareniclina (Champix®) para dependência à nicotina. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 468/2019.

Decisão: Não incorporar a vareniclina para a cessação do tabagismo, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. Dada pela Portaria nº 41, publicada no Diário Oficial da União nº 61, seção 1, página 148, em 25 de julho de 2019.



4. CONDIÇÃO CLÍNICA

4.1 Aspectos clínicos e epidemiológicos

O tabagismo é uma das principais causas evitáveis de adoecimento e morte precoces no mundo. Fumar aumenta a morbimortalidade por doenças cardiovasculares, vários tipos de câncer e doenças pulmonares. Com base em estimativas publicadas no documento “The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress” de 2014, entre 2010 e 2014, o número de mortes causadas por tabagismo e exposição ao fumo passivo no mundo foi de cerca de 480.000 por ano. A estimativa total para os anos 2010-2014 foi de aproximadamente 2,4 milhões de mortes adicionais, e a estimativa total para o período de 50 anos, de 1965 a 2014, foi de aproximadamente 20,4 milhões de mortes causadas pelo tabagismo e pela exposição a fumo passivo (4). No Brasil, dados da Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (VIGITEL), publicados recentemente, apontam que a prevalência de tabagismo em adultos do conjunto das capitais brasileiras foi de 10,1%, sendo maior no sexo masculino (13,2%) do que no feminino (7,5%). A frequência de tabagismo foi menor nos indivíduos com maior escolaridade, ou seja, 13,2% nos adultos com até 8 anos de estudo e 7,4% naqueles com 12 ou mais anos de estudo (5).

O tabagismo está classificado como doença pela classificação CID 10: F17, como transtornos mentais e comportamentais devidos ao uso de fumo. É considerado dependente de nicotina, o fumante que apresenta três ou mais dos seguintes sintomas nos últimos 12 meses (2).

1. Forte desejo ou compulsão para consumir a substância, no caso, nicotina;
2. Dificuldade de controlar o uso da substância (nicotina) em termos de início, término ou nível de consumo;
3. Quando o uso da substância (nicotina) cessou ou foi reduzido, surgem reações físicas devido ao estado de abstinência fisiológico da droga;
4. Necessidade de doses crescentes da substância (nicotina) para alcançar efeitos originalmente produzidos por doses mais baixas, evidenciando uma tolerância a substância;
5. Abandono progressivo de outros prazeres ou interesses alternativos em favor do uso da substância (nicotina), e aumento da quantidade de tempo necessário para seu uso e/ou se recuperar dos seus efeitos;



6. Persistência no uso da substância (nicotina), apesar da evidência clara de consequências nocivas à saúde.

4.2 Tratamento recomendado

No modelo de tratamento adotado pelo Brasil, após consulta de avaliação inicial, os fumantes recebem a abordagem cognitivo-comportamental, em grupo ou individualmente. Além disso, os fumantes com elevado grau de dependência à nicotina poderão se beneficiar da utilização do apoio medicamentoso. O uso de medicamentos é um recurso adicional no tratamento do tabagismo quando há presença de elevado grau de dependência à nicotina (2).

Os fármacos com evidências de eficácia são classificados em nicotínicos e não-nicotínicos. No momento, os medicamentos considerados como 1ª linha no tratamento da dependência à nicotina, e utilizados no SUS são: Terapia de Reposição de Nicotina (TRN) e o Cloridrato de bupropiona. A escolha de um dos medicamentos dependerá da avaliação individual do paciente. Não havendo contraindicações clínicas, o medicamento é escolhido de acordo com a posologia e facilidade de administração, em comum acordo com o paciente. Os esquemas terapêuticos podem ser utilizados isoladamente ou em combinação. O apoio medicamentoso, quando indicado, segue posologia, de acordo com o medicamento escolhido (2).



5. A TECNOLOGIA

5.1 Descrição

Existe uma compreensão crescente da base neuroquímica da dependência da nicotina (6). Estudos exploraram o potencial dos receptores neuronais da nicotina como alvos para uma variedade de intervenções terapêuticas. Assim, farmacoterapias para ajudar a cessação do tabagismo foram desenvolvidas para explorar este mecanismo, agindo como agonistas parciais do receptor de nicotina (7).

A vareniclina foi desenvolvida pela indústria farmacêutica Pfizer Inc. em 1997 visando neutralizar os efeitos de nicotina nos receptores de acetilcolina nicotínicos neuronais. É descrita como um agonista parcial seletivo do receptor nicotínico $\alpha 4\beta 2$. Este receptor nicotínico está relacionado com o prazer do fumo e com a ansiedade, enquanto o seu antagonismo provoca redução na vontade de fumar, e pode simular a liberação de dopamina suficiente para reduzir a ansiedade e a compulsão. Entretanto, na presença da nicotina, o fármaco compete pelos sítios de ligação desta, bloqueando a sua ligação aos receptores, impedindo-a de estimular o sistema mesolímbico da dopamina no sistema nervoso central, local responsável pelo sentimento de prazer na hora do fumo. Sendo assim, a vareniclina foi projetada para seletivamente imitar a ação da nicotina causando uma liberação moderada e sustentada de dopamina (8,9).

Estudos multicêntricos de vareniclina foram conduzidos nos EUA, Canadá, América Latina, Europa, Austrália, Oriente Médio e Extremo Oriente. Também foram realizados estudos em grupos específicos de pacientes, incluindo as seguintes condições: doença cardiovascular, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes, dependência de drogas ou álcool, câncer de cabeça e pescoço, infecção por HIV, transtornos bipolares, depressão, esquizofrenia ou transtornos esquizoafetivos. Foi aprovada para comercialização sob prescrição médica, como tratamento para cessação do tabagismo, em 2006 (10) pela *Food and Drug Administration* (FDA), sob o nome comercial Champix®, e em 2007 (11) pela *European Medicines Agency* (EMA), sob o nome comercial de Champix®; no mesmo ano foi incorporada no *National Health System* (NHS) do Reino Unido de acordo com a avaliação do *National Institute for Health e Clinical Excellence* (NICE). A vigilância pós-comercialização verificou possíveis eventos adversos e riscos para a saúde, incluindo ideação e comportamento suicida, depressão e eventos cardiovasculares adversos graves (4).



5.2 Ficha técnica

Tipo: Medicamento

Princípio Ativo: Tartarato de Vareniclina

Nome comercial: Champix®

Apresentação: comprimidos revestidos de 0,5 mg e 1,0 mg

Detentor do registro: Laboratórios Pfizer LTDA

Fabricante: Laboratórios Pfizer LTDA

Indicação aprovada na Anvisa: Indicado como adjuvante na interrupção do tabagismo.

Indicação proposta pelo demandante: Indicado como adjuvante na interrupção do tabagismo.

Posologia e Forma de Administração: Antes de iniciar o tratamento deve-se estabelecer uma data para parar de fumar na segunda semana de tratamento (a partir do 8º dia). Alternativamente, pode-se iniciar o tratamento e em seguida parar de fumar entre os 8º e 35º dias do tratamento. A dose recomendada para adultos é 1 comprimido de 0,5 mg, uma vez ao dia do 1º ao 3º dia, 1 comprimido de 0,5 mg, duas vezes ao dia (todos os dias nos mesmos horários, preferencialmente um comprimido pela manhã e outro à noite) do 4º ao 7º dia e 1 comprimido de 1 mg, duas vezes ao dia (todos os dias nos mesmos horários, preferencialmente um comprimido pela manhã e outro à noite) do 8º dia até o final do tratamento.

Contraindicações: Contraindicado a pacientes com hipersensibilidade conhecida ao tartarato de vareniclina ou a qualquer componente da fórmula. Não deve ser utilizado por pacientes menores de 18 anos de idade.

Precauções:

- Gravidez: não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas. A vareniclina deve ser usada durante a gravidez somente se o potencial benefício justificar o risco potencial para o feto (medicamento classificado na categoria C de risco). Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica.

- Lactação: não se sabe se a vareniclina é excretada no leite humano. Como muitos fármacos são excretados no leite humano e devido ao potencial de reações adversas graves de vareniclina em lactentes, o médico deve avaliar a descontinuação da amamentação ou do medicamento, levando-se em consideração a relação entre risco e benefício para a criança e a paciente.

- Pacientes com insuficiência renal: não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência renal leve (clearance de creatinina estimada >50 mL/min e ≤80 mL/min) a



moderada (clearance de creatinina estimada ≥ 30 mL/min e ≤ 50 mL/min). Para pacientes com insuficiência renal grave (clearance de creatinina estimada < 30 mL/min) a dose recomendada é de 1 mg, uma vez ao dia. A administração deve ser iniciada na dose de 0,5 mg, uma vez ao dia, para os 3 primeiros dias e, em seguida, aumentada para 1 mg, uma vez ao dia. Para pacientes com doença renal em estágio terminal sob hemodiálise, pode ser administrada uma dose de 0,5 mg uma vez ao dia, se essa for bem tolerada. Não há experiência clínica suficiente em pacientes com doença renal em estágio terminal.

- Pacientes com insuficiência hepática: não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática.

- Uso em pacientes idosos: a farmacocinética da vareniclina em pacientes idosos com função renal normal (entre 65 e 75 anos de idade) é similar a dos adultos jovens. Em pacientes idosos com insuficiência renal grave, é recomendado ajuste de dose.

Eventos adversos:

- Eventos adversos comuns: náuseas (28,6%).

- Eventos adversos que levaram a descontinuação do uso: náuseas (2,7%), cefaleia (0,6%), insônia (1,3%) e sonhos anormais (0,2%).

5.3 Medicamento disponível no Brasil

A tabela abaixo apresenta o medicamento contendo tartarato de vareniclina para o tratamento adjuvante na cessação do tabagismo disponível no país.

O Banco de Preços em Saúde do Ministério da Saúde (13) foi consultado, contudo não apresentou nenhum registro de compra para o tartarato de vareniclina em nenhuma das suas apresentações e dosagens, visto que a medicação não é disponibilizada como terapia adjuvante para cessação de tabagismo no SUS.

Foi realizada consulta à lista de preços de medicamentos da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) (14). Essa lista contém o teto de preço pelo qual entes da Administração Pública podem adquirir medicamentos de laboratórios, distribuidores, farmácias e drogarias. Desta lista constam o Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG), que é o valor máximo para compra de medicamentos inseridos na lista de produtos sujeitos ao Coeficiente de Adequação de Preço (CAP) ou de qualquer medicamento adquirido por força de decisão judicial, e o Preço de Fábrica (PF), que é o valor máximo para a compra de qualquer medicamento por entes da Administração Pública, quando não aplicável o CAP. O PMVG inclui os impostos



incidentes por estados da federação, com alíquotas de Imposto sobre Circulação de Mercadorias e Serviços (ICMS) variando entre 12% a 20%. Considerando a posologia indicada de um comprimido de 0,5 mg, uma vez ao dia do 1º ao 3º dia; um comprimido de 0,5 mg, duas vezes ao dia do 4º ao 7º dia e um comprimido de 1,0 mg, duas vezes ao dia do 8º dia até o final do tratamento, que tem duração de 12 semanas, o preço para o tratamento completo com tartarato de vareniclina variou de R\$ 721,17 a R\$ 901,46 por paciente, dependendo da alíquota de ICMS praticada em cada estado do país.

Tabela 1. Medicamento disponível no Brasil contendo tartarato de vareniclina para a cessação do tabagismo

PRINCÍPIO ATIVO	EMPRESA DETENTORA DO REGISTRO – CNPJ	PRODUTO	APRESENTAÇÃO	REGISTRO	DATA DO REGISTRO	VENCIMENTO DO REGISTRO
Tartarato de vareniclina	Laboratórios Pfizer LTDA – 46.070.868/0036-99	Champix	11 comprimidos revestidos de 0,5 mg e 42 comprimidos revestidos de 1 mg; 112 comprimidos revestidos de 1 mg; 11 comprimidos revestidos de 0,5 mg e 154 comprimidos revestidos de 1 mg	102160209	18/09/2006	09/2021

Fonte: ANVISA (12).



6. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA

O objetivo deste relatório foi identificar, analisar e sintetizar as principais evidências científicas disponíveis sobre a utilização de vareniclina, em comparação ao tratamento atualmente disponível no Brasil para cessação de tabagismo, visando embasar a tomada de decisão dos gestores em saúde, contribuindo para o bem comum, a efetividade e a eficiência do SUS.

6.1 Busca por evidências

A seguinte pergunta foi estabelecida: “O tratamento com vareniclina é mais eficaz e seguro para a cessação do tabagismo do que as terapias farmacológicas atualmente disponíveis no SUS?” A estrutura da pergunta, conforme os componentes do acrônimo PICOS (População, Intervenção, Comparação, *Outcomes/Desfechos*, *Study/* Desenho de estudo), encontra-se detalhada no quadro 1.

Quadro 1. Pergunta estruturada para elaboração do relatório (PICOS)

POPULAÇÃO	Indivíduos adultos tabagistas da população geral
INTERVENÇÃO	Vareniclina
COMPARAÇÃO	Outras terapias farmacológicas disponíveis atualmente no SUS (TRN e o Cloridrato de bupropiona), placebo
DESFECHOS	Eficácia (cessação) e segurança (eventos adversos)
ESTUDO	Revisões Sistemáticas (RS) de Ensaio Clínico Randomizado (ECR)

Foram consultadas as bases de dados de referências bibliográficas informatizadas MEDLINE (por meio do PubMed), EMBASE, The Cochrane Library, LILACS (por meio da BVS) e *PsycInfo*. A busca foi realizada entre maio e junho de 2018. A estratégia de busca nas bases de dados informatizadas foi elaborada por meio do emprego de termos padronizados indexados e outros termos livres pertinentes ao tema, interligados por conectores, sendo necessária a adaptação para cada base de dados na dependência das ferramentas disponíveis (Anexo 1).

As buscas realizadas foram amplas e incluíram outras terapias farmacológicas e medicamentos como: TRN, bupropiona, nortriptilina e clonidina. Contudo, para a elaboração desse documento foi feito um recorte para estudos que tenham avaliado a vareniclina como



intervenção em comparação a placebo ou a outras terapias farmacológicas para cessação do tabagismo no SUS.

A população de interesse engloba indivíduos com idade igual ou superior a 18 anos, de ambos os sexos, tabagistas atuais. Não foram incluídas RS que avaliaram especificamente gestantes, lactantes, adolescentes, população especial ou portadores de alguma doença específica (doença pulmonar, câncer, doenças e distúrbios psiquiátricos etc.).

Os desfechos avaliados foram eficácia e segurança. A cessação sustentada do tabagismo pelo período mínimo de seis meses foi considerada como desfecho principal de eficácia. Para o desfecho de segurança foram considerados eventos adversos às terapias farmacológicas.

Não houve restrição quanto ao idioma dos artigos. Contudo, para a busca relativa à eficácia, foram consideradas todas as referências publicadas a partir de 2013, pois foi encontrada um overview de RS publicada pela Cochrane Library (15) sobre o assunto abordado publicada nesse ano. Além da busca em bases de dados, também foram realizadas buscas manuais e revisão das listas de referências dos estudos selecionados com objetivo de identificar outras publicações.

A seleção foi realizada de forma independente por dois pesquisadores e eventuais discordâncias quanto à inclusão ou quanto ao motivo para exclusão dos estudos foram resolvidas por um terceiro pesquisador. Inicialmente, título e resumo das publicações foram conferidos. Nos casos em que as informações metodológicas necessárias não estivessem disponíveis nessa seção, o texto completo do artigo foi analisado. Os estudos foram excluídos no momento da primeira resposta negativa à pergunta estruturada, segundo os componentes da estratégia PICOS. Também foram excluídos artigos duplicados ou que relatavam dados duplicados, outros tipos de publicações (editorial, artigo de opinião, protocolo) e resumos de trabalhos apresentados em eventos científicos que impossibilitassem a extração de dados ou a avaliação da metodologia (Figura 1).

Foram incluídos dois estudos: a overview de RS publicada em 2013, utilizada como base para a busca (15), e a RS com metanálise publicada em 2016 (16). As características dos estudos são apresentadas no anexo 2.

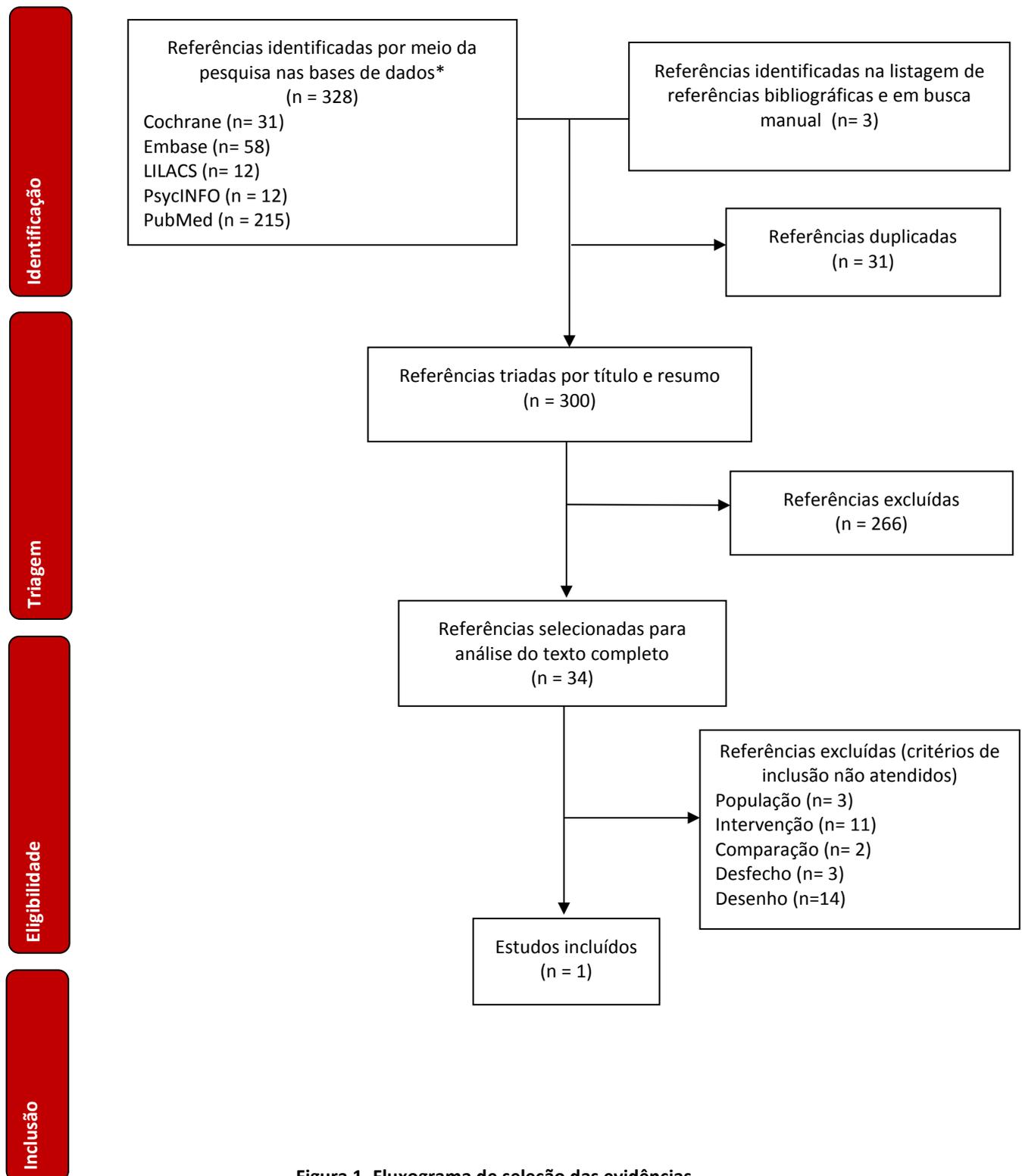


Figura 1. Fluxograma de seleção das evidências

*Busca realizada a partir da RS Cochrane de Cahill et al, 2013 (15)



6.2 Avaliação crítica das evidências

Os estudos foram avaliados quanto ao risco de viés, seguindo a orientação do MS, utilizando a ferramenta ROBIS – *Risk of Bias in Systematic Reviews* (17). A avaliação foi conduzida independentemente por dois pesquisadores, sendo as discordâncias discutidas e obtido consenso. Em caso de não haver consenso a decisão foi tomada por um terceiro avaliador.

A ROBIS é uma ferramenta que avalia o risco de viés em revisões sistemáticas em três fases: 1) avaliação da relevância (opcional); 2) identificação dos potenciais riscos de viés durante o processo da revisão; e 3) avaliação do risco de viés geral.

Na Fase 1 da ROBIS é realizada uma comparação do PICOS da pergunta a ser respondida (questão alvo) e o das perguntas dos estudos a fim de verificar se são correspondentes, conforme o descrito no quadro 2.

A Fase 2 tem como objetivo identificar áreas onde o viés pode ser introduzido na RS. Envolve a avaliação de quatro domínios para cobrir os principais processos da revisão: 1) critérios de elegibilidade dos estudos; 2) identificação e seleção; 3) coleta de dados e avaliação dos estudos; e 4) síntese e resultados. Nesta fase, o estudo de Cahill (2013) teve três domínios classificados como baixo risco de viés e um como alto risco de viés. Em Cahill (2016) três domínios foram considerados como baixo risco de viés e em um dos domínios o risco de viés foi incerto (Quadro 3a e 3b).

A fase final da ferramenta (Fase 3) avalia se os estudos como um todo estão sob o risco de viés. Essa avaliação utiliza a mesma estrutura do Domínio 2, uma vez que inclui questões norteadoras e justificativas. No entanto, o julgamento sobre potenciais riscos de viés foi substituído por uma avaliação geral. Portanto, de acordo com a análise da fase 3 (quadro 4), os estudos foram considerados com baixo risco de viés.

A avaliação da qualidade da evidência para os desfechos de eficácia (cessação) e segurança (eventos adversos) foi realizada por Cahill (2016) por meio do GRADE - *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (18). A tabela sumário para cada desfecho avaliado é apresentada na figura 2. Os estudos de vareniclina foram considerados de alta qualidade, ou seja, forneceram evidências consideradas confiáveis e robustas. Os autores classificaram a qualidade das evidências comparando vareniclina com TRN como de moderada



qualidade, ou seja, estavam razoavelmente confiantes da estabilidade das evidências, visto que em alguns estudos não houve ocultação de alocação e cegamento dos participantes (16).

Quadro 2. Fase 1 da avaliação do risco de viés pela ROBIS.

Fase 1 - Relevância (opcional)			
	Questão-alvo do estudo	Cahill, 2013	Cahill, 2016
P	Indivíduos adultos tabagistas da população geral	Tabagistas adultos	Tabagistas adultos
I	Vareniclina	TRN, antidepressivos, agonistas parciais do receptor de nicotina, ansiolíticos, tipo de antagonistas seletivos do receptor 1 de canabinóides, clonidina, lobelina, dianiclina, mecamilamina, nicobrevina, antagonistas opioides, vacinas de nicotina e acetato de prata	Agonistas parciais do receptor de nicotina, incluindo vareniclina e citisina
C	Outras terapias farmacológicas, placebo	Placebo, outros tratamentos farmacológicos ou combinações de tratamentos e cuidados habituais ou padrão	Placebo ou bupropiona ou TRN
O	Eficácia e segurança (eventos adversos)	Cessação (6 meses ou mais), redução dos sintomas de abstinência e desejo de fumar (fissura)	Cessação (mínimo 6 meses) e Eventos adversos
	A pergunta abordada pela revisão corresponde à questão alvo? (SIM/NÃO/INCERTO)	SIM	SIM



Quadro 3a. Fase 2 da avaliação do risco de viés pela ROBIS (Cahill, 2013).

Fase 2 - Identificação dos potenciais riscos de viés durante o processo			
Domínio 1 – Critérios de elegibilidade dos estudos		Domínio 2 – Identificação e seleção dos estudos	
Questões norteadoras (“Sim”, “Provavelmente Sim”, “Provavelmente Não”, “Não” e “Sem informações”)	Cahill, 2013	Questões norteadoras (“Sim”, “Provavelmente Sim”, “Provavelmente Não”, “Não” e “Sem informações”)	Cahill, 2013
1.1 Os objetivos e critérios de elegibilidade foram definidos previamente?	SIM	2.1 A busca incluiu uma variedade suficiente de bases de dados/ fontes eletrônicas para pesquisar artigos publicados e não publicados?	INCERTO
1.2 Os critérios de elegibilidade eram apropriados à pergunta da revisão?	SIM	2.2 Além da busca nas bases de dados foram utilizados métodos adicionais para a identificação de artigos relevantes?	NÃO
1.3 Os critérios de elegibilidade foram bem especificados (sem ambiguidade)?	SIM	2.3 Os termos e a estrutura da estratégia de busca foram adequados para obter o maior número possível de artigos?	Provavelmente SIM
1.4 Com relação aos critérios de elegibilidade, as restrições baseadas nas características dos estudos foram apropriadas?	SIM	2.4 As restrições baseadas na data, formato de publicação ou idioma foram adequadas?	SIM
1.5 Com relação aos critérios de elegibilidade, as restrições baseadas nas fontes de informações foram apropriadas?	SIM	2.5 Foram realizadas tentativas para minimizar erros na seleção dos estudos?	SIM
Gradação do potencial risco de viés nas especificações dos critérios de elegibilidade do estudo (Baixo, alto ou incerto):	BAIXO	Gradação do potencial risco de viés em relação aos métodos utilizados para identificar e/ou selecionar os estudos (Baixo, alto ou incerto):	ALTO
Domínio 3 – Coleta de dados e avaliação do estudo		Domínio 4 – Síntese dos Resultados	
3.1 Foram realizadas tentativas para minimizar o erro na coleta de dados?	SIM	4.1 A síntese de resultados incluiu todos os estudos que deveriam ser incluídos?	SIM
3.2 As características disponíveis do estudo foram suficientes para que os autores da revisão e leitores sejam capazes de interpretar os resultados?	SIM	4.2 Todas as análises pré- definidas foram seguidas ou as perdas de participantes foram explicadas?	SIM
3.3 Todos os resultados relevantes foram coletados para uso na síntese?	SIM	4.3 A síntese dos resultados foi apropriada dada a natureza e a similaridade das questões de pesquisa, dos delineamentos de estudos e	SIM
3.4 O risco de viés (ou qualidade metodológica) foi formalmente avaliado usando critérios apropriados?	SIM	4.4 A variação entre os estudos (heterogeneidade) foi baixa ou abordada na síntese?	SIM
3.5. Foram realizadas tentativas para minimizar o erro na avaliação do risco de viés?	Provavelmente SIM	4.5 Os resultados foram robustos? Como demonstrado, por exemplo, pelo funnel plot ou análise de sensibilidade.	SIM
		4.6 Os vieses nos estudos primários foram mínimos ou abordados na síntese?	SIM
Gradação do potencial risco de viés em relação aos métodos utilizados para coletar dados e avaliar estudos: (Baixo, alto ou incerto):	BAIXO	Gradação do potencial risco de viés em relação à síntese e resultados (Baixo, alto ou incerto):	BAIXO



Quadro 3b. Fase 2 da avaliação do risco de viés pela ROBIS (Cahill, 2016).

Fase 2 - Identificação dos potenciais riscos de viés durante o processo			
Domínio 1 – Critérios de elegibilidade dos estudos		Domínio 2 – Identificação e seleção dos estudos	
Questões norteadoras (“Sim”, “Provavelmente Sim”, “Provavelmente Não”, “Não” e “Sem informações”)	Cahill, 2016	Questões norteadoras (“Sim”, “Provavelmente Sim”, “Provavelmente Não”, “Não” e “Sem informações”)	Cahill, 2016
1.1 Os objetivos e critérios de elegibilidade foram definidos previamente?	SIM	2.1 A busca incluiu uma variedade suficiente de bases de dados/ fontes eletrônicas para pesquisar artigos publicados e não publicados?	SIM
1.2 Os critérios de elegibilidade eram apropriados à pergunta da revisão?	SIM	2.2 Além da busca nas bases de dados foram utilizados métodos adicionais para a identificação de artigos relevantes?	SIM
1.3 Os critérios de elegibilidade foram bem especificados (sem ambiguidade)?	SIM	2.3 Os termos e a estrutura da estratégia de busca foram adequados para obter o maior número possível de artigos?	Provavelmente SIM
1.4 Com relação aos critérios de elegibilidade, as restrições baseadas nas características dos estudos foram apropriadas?	SIM	2.4 As restrições baseadas na data, formato de publicação ou idioma foram adequadas?	Sem informações
1.5 Com relação aos critérios de elegibilidade, as restrições baseadas nas fontes de informações foram apropriadas?	SIM	2.5 Foram realizadas tentativas para minimizar erros na seleção dos estudos?	Sem Informações
Gradação do potencial risco de viés nas especificações dos critérios de elegibilidade do estudo (Baixo, alto ou incerto):	BAIXO	Gradação do potencial risco de viés em relação aos métodos utilizados para identificar e/ou selecionar os estudos (Baixo, alto ou incerto):	INCERTO
Domínio 3 – Coleta de dados e avaliação do estudo		Domínio 4 – Síntese dos Resultados	
3.1 Foram realizadas tentativas para minimizar o erro na coleta de dados?	Provavelmente SIM	4.1 A síntese de resultados incluiu todos os estudos que deveriam ser incluídos?	Provavelmente SIM
3.2 As características disponíveis do estudo foram suficientes para que os autores da revisão e leitores sejam capazes de interpretar os resultados?	SIM	4.2 Todas as análises pré- definidas foram seguidas ou as perdas de participantes foram explicadas?	SIM
3.3 Todos os resultados relevantes foram coletados para uso na síntese?	SIM	4.3 A síntese dos resultados foi apropriada dada a natureza e a similaridade das questões de pesquisa, dos delineamentos de estudos e	SIM
3.4. O risco de viés (ou qualidade metodológica) foi formalmente avaliado usando critérios apropriados?	SIM	4.4 A variação entre os estudos (heterogeneidade) foi baixa ou abordada na síntese?	SIM
3.5. Foram realizadas tentativas para minimizar o erro na avaliação do risco de viés?	Provavelmente SIM	4.5 Os resultados foram robustos? Como demonstrado, por exemplo, pelo funnel plot ou análise de sensibilidade.	SIM
		4.6 Os vieses nos estudos primários foram mínimos ou abordados na síntese?	SIM
Gradação do potencial risco de viés em relação aos métodos utilizados para coletar dados e avaliar estudos: (Baixo, alto ou incerto):	BAIXO	Gradação do potencial risco de viés em relação à síntese e resultados (Baixo, alto ou incerto):	BAIXO



Quadro 4. Fase 3 da avaliação do risco de viés pela ROBIS.

Questões norteadoras	Cahill, 2013	Cahill, 2016
A. A interpretação dos achados considerou todos os riscos potenciais identificados na Fase 2?	SIM	Provavelmente SIM
B. A relevância dos estudos para a pergunta de pesquisa da revisão foi adequadamente considerada?	SIM	SIM
C. Os autores se preocuparam em não enfatizar os resultados com base apenas na sua significância estatística?	SIM	SIM
Risco de viés da Revisão Sistemática (Alto, Baixo ou Incerto)	BAIXO	BAIXO



SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON [Explanation]

Varenicline versus placebo or other first-line treatments for smoking cessation						
Patient or population: Individuals who smoke tobacco Setting: Varied Intervention: Varenicline Comparison: Varied controls						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	n of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with control	Corresponding risk with varenicline				
Varenicline vs placebo: continuous/sustained abstinence at longest follow-up (24+ weeks)	Study population (where risk refers to quitters)		RR 2.24 (2.06 to 2.43)	12,625 (27 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH ^{1,2}	
	111 per 1000	250 per 1000 (230 to 271)				
Varenicline vs bupropion: continuous/sustained abstinence (24 weeks)	Study population (where risk refers to quitters)		RR 1.39 (1.25 to 1.54)	5877 (5 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
	171 per 1000	238 per 1000 (214 to 264)				
Varenicline vs NRT: point prevalence abstinence (24 weeks)	Study population (where risk refers to quitters)		RR 1.25 (1.14 to 1.37)	6264 (8 RCTs)	⊕⊕⊕○ MODERATE ³	
	189 per 1000	237 per 1000 (216 to 259)				
Varenicline vs placebo: number of participants reporting SAEs in duration of trials (trials reporting no events in either group excluded)	Study population (where risk refers to SAEs)		RR 1.25 (1.04 to 1.49)	15,370 (29 RCTs)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
	30 per 1000	39 per 1000 (32 to 48)				
Varenicline vs placebo: number of participants reporting cardiac SAEs, including deaths, in duration of trials	Study population (where risk refers to SAEs)		RR 1.36 (0.91 to 2.04)	8587 (21 studies)	⊕⊕⊕○ MODERATE ⁴	
	9 per 1,000	12 per 1,000 (8 to 17)				
Varenicline vs placebo: number of participants reporting nausea in duration of trials	Study population (where risk refers to SAEs)		RR 3.27 (3.00 to 3.55)	14963 (32 studies)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	
	85 per 1,000	277 per 1,000 (254 to 301)				

* The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). The assumed risk in the comparison group is calculated as the median risk in control groups.

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; SAEs: Serious adverse events

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: We are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect
Moderate quality: We are moderately confident in the effect estimate: The true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different
Low quality: Our confidence in the effect estimate is limited: The true effect may be substantially different from the estimate of the effect
Very low quality: We have very little confidence in the effect estimate: The true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

¹Moderate heterogeneity detected, however all but two studies showed positive effect of varenicline, so did not downgrade on this basis.
²Lack of smaller trials with negative findings suggests possible publication bias. However, earliest studies reported 2006. We are reasonably confident that licensing and subsequent trials have been registered online in clinical trials registries. Thus absence of negative studies may be marker of sustained efficacy rather than suppression or selective management of data.
³Downgraded once as three of the eight studies were rated at high risk of bias due to using an open-label design.

Figura 2. Tabela sumário dos resultados para qualidade da evidência, segundo o GRADE. Cahill, 2016 (16)



6.3 Evidência clínica

- Eficácia da vareniclina

A vareniclina demonstrou eficácia quando comparada ao grupo placebo, para o desfecho principal estudado de cessação de no mínimo seis meses, sendo a meta-estimativa do RR 2,24 (IC95% 2,06 - 2,43; 27 ECR, 12.625 participantes). Em números absolutos, no grupo que recebeu vareniclina, 1.695 indivíduos dentre 6.632 pararam de fumar (26%) e no grupo placebo, 668 dentre 5.993 indivíduos cessaram o tabagismo (12%). Não houve diferença significativa na eficácia aos 6 meses e por mais de 6 meses. Entretanto, observa-se maior eficácia para o uso de vareniclina em longo prazo (RR 3,64; IC95% 2,81-4,72), ou seja, uso de vareniclina por período mais longo do que o habitual (24 semanas ou 52 semanas, e avaliação da abstinência em 52 semanas).

Na avaliação em diferentes dosagens, observou-se que mesmo em baixas doses, a vareniclina mostrou-se mais eficaz que o placebo, com RR de 2,08 (IC95% 1,56 – 2,78). Não foi observada diferença estatisticamente significativa no uso da dose padrão quando comparada com a baixa dose.

Quando comparada a bupropiona para o desfecho principal, a vareniclina mostrou-se mais eficaz na abstinência aos 6 meses (RR 1,39; IC95% 1,25 – 1,54). No grupo que recebeu vareniclina, 700 dentre 2.944 indivíduos pararam de fumar (23,8%) e no grupo bupropiona, 503 indivíduos dentre 2.933 cessaram o tabagismo (17,1%). Na abstinência às 52 semanas a vareniclina também se mostrou superior a bupropiona (RR 1,52; IC95% 1,22 – 1,88).

Na comparação com a TRN isolada, a vareniclina também mostrou uma eficácia maior para abstinência aos 6 meses (RR 1,25; IC95% 1,14 – 1,37). Sendo que 767 indivíduos dentre 3.227 que receberam vareniclina pararam de fumar (23,8%), enquanto 575 dentre 3.037 dos que receberam TRN isolada cessaram o tabagismo (18,9%).

Na metanálise de comparação indireta, a vareniclina não foi mais eficaz do que a combinação de TRN (OR 1,06; IC 95% 0,75-1,48) (Tabela 2).

- Segurança da vareniclina

Os eventos adversos do uso da vareniclina foram divididos em subgrupos de eventos adversos sérios e não sérios (Tabela 3). Dos eventos não sérios, náusea (RR 3,27; IC95% 3,00 –



3,55), insônia (RR 1,49; IC95% 1,35 – 1,65), sonhos anormais (RR 2,12; IC95% 1,88 – 2,38) e dor de cabeça (RR 1,17; IC95% 1,07 – 1,29) foram mais frequentes nos indivíduos tratados com vareniclina do que nos que receberam placebo. Para depressão e ideação suicida não houve diferença entre os grupos placebo e vareniclina.

Eventos adversos sérios foram definidos como qualquer ocorrência médica que tenha resultado em internação hospitalar ou prolongamento da hospitalização existente; incapacidade significativa ou permanente; anomalia congênita; evento resultando em óbito. Os dados da metanálise sugerem um risco aumentado de 25% do desfecho composto de eventos adversos sérios para a utilização de vareniclina em comparação ao placebo (RR 1,25; IC95% 1,04 - 1,49). Eventos adversos neuropsiquiátricos graves (exceto morte) e eventos adversos cardíacos graves (incluindo morte) não apresentaram relação estatisticamente significativa com o uso de vareniclina.



Tabela 2. Resultados de eficácia da vareniclina.

Estudo	Desfecho Principal	Subgrupos	Categorias de análise	Número de estudos	Grupo intervenção (n)	Grupo controle (n)	Meta-estimativa (IC95%)
Cahill, 2013	Vareniclina X Placebo	Comparação entre diferentes TRN, Bupropiona e Vareniclina	Vareniclina x Combinação de TRN	0	0	0	1,06 (0,75-1,48)
			Abstinência aos 6 meses	25	6472	5832	2,25 (2,08-2,40)
		Tempo de abstinência e duração de uso da vareniclina	Cessação no maior seguimento (6 meses ou mais)	27	6632	5993	2,24 (2,06-2,43)
	Vareniclina X Placebo		Uso de vareniclina por período mais longo do que o habitual (24 semanas, ou 52 semanas) e avaliação da abstinência em 52 semanas	4	1198	972	3,64 (2,81-4,72)
Cahill, 2016		Variações da dose da vareniclina	Baixa dose de vareniclina X Placebo: Abstinência às 52 semanas	4	700	566	2,08 (1,56-2,78)
			Dose padrão vareniclina X Dose baixa: Abstinência às 52 semanas	3	539	540	1,25 (1,00-1,55)
	Vareniclina X Bupropiona	Tempo de abstinência	Abstinência aos 6 meses	5	2944	2933	1,39 (1,25-1,54)
			Abstinência às 52 semanas	3	821	797	1,52 (1,22-1,88)
	Vareniclina X TRN	NA	Abstinência aos 6 meses	8	3227	3037	1,25 (1,14-1,37)



Tabela 3. Resultados de segurança da vareniclina.

Estudo	Subgrupos de Eventos Adversos	Número de estudos	Grupo intervenção (n)	Grupo controle (n)	Meta-estimativa (IC95%)	
<i>EA não sérios (Vareniclina x Placebo)</i>						
Cahill, 2016	Náusea	32	7929	7034	3,27 (3,00 - 3,55)	
	Insônia	29	7670	6777	1,49 (1,35 - 1,65)	
	Sonhos Anormais	26	7289	6393	2,12 (1,88 - 2,38)	
	Dor de Cabeça	25	7304	6531	1,17 (1,07 - 1,29)	
	Depressão	36	8537	7652	0,94 (0,77 - 1,14)	
	Ideação Suicida	24	5905	5288	0,68 (0,43 - 1,07)	
	<i>EA sérios (Vareniclina x Placebo)</i>					
	EA sérios	29	8125	7245	1,25 (1,04 - 1,49)	
	EA sérios (exceto eventos pós tratamento)	26	7904	7096	1,25 (1,02 - 1,52)	
	EA neuropsiquiátricos graves (exceto morte)	23	4920	4035	0,82 (0,57 - 1,19)	
	EA cardíacos graves (incluindo morte)	21	4696	3891	1,36 (0,91 - 2,04)	

Cabe ressaltar que as análises dos eventos adversos da RS incluída neste documento foram feitas comparando o uso de vareniclina com placebo, mas não comparando com o uso de outros medicamentos como bupropiona e TRN. Sendo assim, optou-se por realizar uma busca sistemática adicional específica para eventos adversos associados ao tratamento com vareniclina (Anexo 3).

Após dupla seleção por título, resumo e texto na íntegra, resultaram sete RS de ECR com dados de segurança do tratamento da vareniclina, além das duas descritas anteriormente (15,16). As RS específicas sobre EA também foram avaliadas com relação ao risco de viés, segundo a ferramenta ROBIS (Anexo 4), sendo que sete foram classificadas como baixo risco de viés e duas como risco incerto (19,20). Dos novos estudos encontrados, quatro são específicos sobre EA cardiovasculares graves (19–22) e corroboram os resultados encontrados por Cahill, 2016 (16), ou seja, EA cardíacos graves (incluindo morte) não apresentaram relação estatisticamente significativa com o uso de vareniclina. Outras duas RS avaliaram EA gerais (23)



e gastrointestinais (24), contudo, foram publicadas anteriormente e avaliaram um número menor de ECR, quando comparado à Cahill, 2016 (16). Além disso, seus resultados não diferem dos apresentados anteriormente. Por fim, uma RS avaliou EA neuropsiquiátricos e morte (25), e além dos já relatados por Cahill, 2016 (16), apresentou medidas sumário para os seguintes eventos: tentativa de suicídio (OR 1,67, IC95% 0,33- 8,57), irritabilidade (OR 0,98, IC95% 0,81 - 1,17), agressividade (OR 0,91, IC95% 0,52 - 1,59) e morte (OR 1,05, IC95% 0,47 - 2,38), não tendo sido encontrada diferença estatisticamente significativa. Ainda nesse estudo, a vareniclina foi associada a um risco aumentado de fadiga (OR 1,28, IC95% 1,06 - 1,55), e a um risco reduzido de ansiedade (OR 0,75, IC95% 0,61 - 0,93).

Como não foram encontradas RS que comparassem a segurança das diferentes terapias entre si, optou-se por buscar essas informações nos ECR, que constavam na lista de referências da RS realizada por Cahill, 2016 (16). No estudo que comparou vareniclina com TRN, de forma geral, os indivíduos tratados com vareniclina apresentaram mais EA do que os tratados com TRN, sendo que a maioria desses eventos foi relatada como leve ou de moderada intensidade. Os mais frequentes em ambos os grupos de tratamento foram náusea, insônia, dor de cabeça e sonhos anormais. O EA mais frequente que levou à descontinuação do tratamento em ambos os grupos foi náusea (vareniclina, 2,1%; TRN, 0,8%). Nenhum outro EA resultou em descontinuação do tratamento em mais de 1% dos participantes (26). Os estudos que compararam vareniclina versus bupropiona, de forma geral, não apresentaram diferenças na frequência total de EA. O uso da vareniclina causou mais náuseas quando comparado ao uso de bupropiona, por outro lado, o uso de bupropiona causou mais insônia. A descontinuação do uso da medicação por EA foi maior para o grupo bupropiona (27–30). Anthenelli, 2016 (31), avaliou especificamente os EA neuropsiquiátricos associados ao uso de TRN, bupropiona e vareniclina, em duas coortes (pacientes psiquiátricos e não psiquiátricos). Na análise com pacientes não psiquiátricos, não foi detectada diferença entre os grupos de intervenção e controle para incidência global do desfecho de evento adverso neuropsiquiátrico: adesivo de nicotina 2,31% (IC95% 1,37 – 3,25), bupropiona 2,44% (IC95% 1,52 – 3,36) e vareniclina 1,25% (IC95% 0,6 – 1,90).



6.4 Avaliação Econômica

O objetivo dessa análise foi avaliar a relação de custo-efetividade da melhor alternativa para a cessação do tabagismo em pacientes adultos no SUS.

6.4.1 Metodologia

- População-alvo

Para esta análise, foram considerados indivíduos fumantes com idade superior a 18 anos da população geral. De acordo com a história natural da doença, os fumantes podem desenvolver, ao longo do horizonte temporal, doença coronariana, acidente vascular cerebral (AVC), doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), asma exacerbada e câncer de pulmão. A média e o desvio padrão da idade dos pacientes que buscam tratamento para parar de fumar foi extraída da Pesquisa Nacional de Saúde de 2013 (PNS) (32).

- Horizonte de tempo

Dado as consequências do tabagismo serem cumulativas e tardias e parte das morbidades geradas possuírem caráter crônico, o horizonte temporal da análise será o da vida toda do paciente (33). Esse horizonte temporal é capaz de captar as perdas de qualidade de vida da população durante todo o tempo em que as morbidades do tabagismo persistirem.

- Perspectiva

A perspectiva adotada foi a do SUS, na qual foram considerados apenas custos diretos arcados pelo sistema de saúde.

- Comparadores

As intervenções comparadas foram: tartarato de vareniclina, bupropiona, terapia de reposição de nicotina, bupropiona somado a reposição de nicotina e combinação de reposição de nicotina (goma + adesivo). Todas as alternativas foram consideradas em associação a abordagem cognitivo comportamental.



Tabela 4. Posologias de tratamento para cessação do tabagismo.

Estratégia	Posologia
Vareniclina	01 comprimido de 0,5 mg, uma vez ao dia do 1º ao 3º dia; 01 comprimido de 0,5 mg, duas vezes ao dia do 4º ao 7º dia 01 comprimido de 1,0 mg, duas vezes ao dia do 8º dia até o final do tratamento, que tem duração de 12 semanas.
Bupropiona*	1 comprimido/dia de 150mg nos primeiros 3 dias e 2 comprimidos/dia de 150mg do 4º dia até as 12 semanas de tratamento
Adesivo*	Fumante de mais de 20 cigarros por dia, utilizar o seguinte esquema: Semana 1 a 4: adesivo de 21mg a cada 24 horas; Semana 5 a 8: adesivo de 14mg a cada 24 horas; Semana 9 a 12: adesivo de 7mg a cada 24 horas. Duração total do tratamento: 12 semanas. b.2 - Pacientes com escore do teste de Fagerström entre 5 a 7, e/ou fumante de 10 a 20 cigarros por dia e fumam seu 1º cigarro nos primeiros 30 minutos após acordar, utilizar o seguinte esquema: semana 1 a 4: adesivo de 14mg a cada 24 horas; semana 5 a 8: adesivo de 7mg a cada 24 horas. Duração total do tratamento: 8 semanas.
Goma*	Semana 1 a 4: 1 tablete a cada 1 a 2 horas (máximo 15 tabletes por dia); Semana 5 a 8: 1 tablete a cada 2 a 4 horas; Semana 9 a 12: 1 tablete a cada 4 a 8 horas. Duração total do tratamento: 12 semanas.

*Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do Ministério da Saúde para dependência a nicotina (34)

- Desconto

Foi aplicada uma taxa de desconto anual de 3% para custos e benefícios, de acordo com as recomendações das Diretrizes Metodológicas para Estudos de Avaliação Econômica de Tecnologias em Saúde, publicada pelo ministério da Saúde (33).

- Desfecho de efetividade

Na análise foi escolhido o desfecho de anos de vida ajustados por qualidade (QALY). Informações relativas a qualidade de vida relacionadas a doença coronariana (CHD), AVC e DPOC foram extraídas de um estudo realizado com a população brasileira (35) com 8.803 usuários do Sistema Único de Saúde provenientes de 1.305 serviços básicos de saúde, localizados em 272 municípios distribuídos pelas 5 regiões do Brasil. Nesse caso, distribuições Beta baseadas em média e erro padrão das estimativas foram inseridas no modelo. A qualidade de vida relacionada ao câncer de pulmão, exacerbação da asma e o AVC subsequente ao primeiro evento foram extraídas de estudos internacionais (36–38), pois não foi encontrada disponibilidade na literatura desses dados para a população brasileira. As informações inseridas no modelo estão dispostas na tabela 5.



Tabela 5. Utilidade média e erro padrão das morbidades relacionadas ao tabagismo.

Morbidades	Utilidade média	Erro Padrão	Fonte
DPOC	0,734	0,0091	35
Asma	0,52	-	36–38
AVC	0,583	0,0295	35
AVC subsequente	0,15	-	36–38
CHD e CHD subsequente	0,667	0,012	35
Câncer de Pulmão	0,5	-	36–38

Legenda: DPOC – Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; AVC – Acidente Vascular Cerebral; CHD – Doença Coronariana

- Modelo Econômico

A análise de custo-efetividade foi baseada no modelo intitulado BENESCO - *The Benefits of Smoking Cessation and Outcomes* (36). Estudos de custo-efetividade que avaliaram a melhor intervenção para a cessação do tabagismo de vários países (37–41) foram baseados nesse modelo. Nossa análise consiste em uma microssimulação (Monte Carlo de 1ª ordem) que simula uma população de 300.000 adultos fumantes que fazem uma única tentativa de parar de fumar no primeiro ano do modelo, sem outras tentativas posteriores ao longo do horizonte temporal. Durante o modelo, os pacientes possuem uma probabilidade de voltar a fumar que decai de acordo com o tempo em que eles permanecem ex-fumantes (36,42,43). O primeiro ano do modelo se inicia com uma proporção de pacientes fumantes e outra proporção de pacientes que pararam de fumar por conta da intervenção (ex-fumantes). As estratégias para cessar o tabagismo estão dispostas na tabela 4.

As morbidades consideradas e que compõem os estados de transição do modelo podem ter caráter crônico (câncer de pulmão e DPOC), caráter agudo (asma exacerbada) e agudo com eventos subsequentes (AVC e doença coronariana). Há uma hierarquia entre os estados de transição do modelo onde os indivíduos não podem fazer a transição de um estado de doença crônica, para um estado de doença aguda. Com exceção da asma exacerbada, os indivíduos também não podem retornar ao estado de sem morbidade. No caso do DPOC, a literatura (44) mostra que em pacientes com doença moderada, ocorrem de 1,9 a 2,1 agudizações por ano e que 3,4% das agudizações produzem uma internação. Essa probabilidade foi inserida no modelo. A qualidade de vida dos pacientes é alterada de acordo com os estados de transição correspondentes às morbidades.



Os ciclos do modelo são anuais e quanto à classificação em relação ao tabagismo, os indivíduos podem ser fumantes, ex-fumantes e abstêmios. Essa última categoria é composta por indivíduos que pararam de fumar há mais de 15 anos (45). Tais pacientes possuem um risco de desenvolver AVC, doença coronariana e asma exacerbada similar ao de pessoas não fumantes (45,46). Para o câncer de pulmão e o DPOC, o RR de desenvolver essas duas doenças não se reduz ao nível dos não fumantes, dado o caráter cumulativo dos danos causados por essas doenças (45). A figura 3 mostra as relações entre os estados de transição dos modelos.

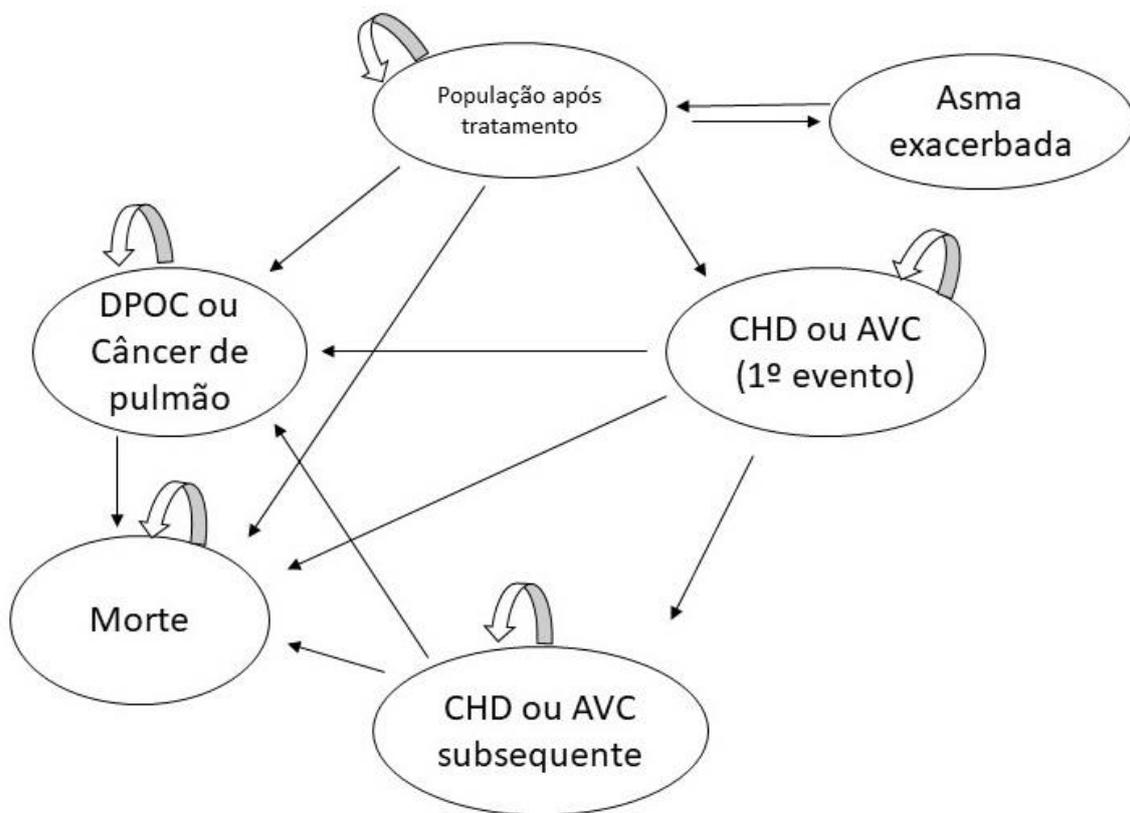


Figura 3 - Representação esquemática dos estados de transição do modelo (36)



- Dados de Eficácia

As taxas de reposta das intervenções foram extraídas de revisões sistemáticas com metanálise (15,16). Os dados foram inseridos no modelo no formato de distribuição Lognormal considerando a média e o intervalo de confiança dos valores encontrados. Os riscos relativos referentes à vareniclina, bupropiona e TRN foram construídos em relação ao placebo. O risco relativo da bupropiona + TRN foi construído em relação ao uso apenas do adesivo. Já o risco relativo relacionado a Combinação de Terapia de Reposição de Nicotina (CTRN) foi considerado o mesmo da vareniclina como conclui a revisão sistemática de Cahill 2013 (15,47). A grande maioria dos pacientes dos estudos que utiliza o placebo ou algum medicamento, estava fazendo concomitantemente a terapia cognitivo comportamental. Assim, os resultados de eficácia levam em conta essa associação que também é preconizada no PCDT de cessação ao tabagismo. Os estudos foram descritos anteriormente nesse relatório e os dados de eficácia inseridos no modelo estão descritos na tabela 6.

Tabela 6. Riscos relativos de eficácia das alternativas de tratamento para cessação do tabagismo.

Tratamento	RR (IC95%)	Fonte
Vareniclina	2,24 (2,06-2,43)	16
Bupropiona	1,62 (1,49-1,72)	16
TRN	1,55 (1,49-1,61)	16
Bupropiona + TRN vs. adesivo	1,24 (0,84-1,84)	48
CTRN*	2,24 (2,06-2,43)	15,16,47

*O Risco Relativo da CTRN foi pressuposto o mesmo valor da vareniclina seguindo a conclusão de Cahill 2013.

- Morbidades

Os riscos relativos (RR) de DPOC, AVC, CHD e Câncer de pulmão entre os fumantes para a população brasileira foram extraídos da literatura e assim como no modelo BENESCO, foram baseados em RR de mortalidade (45,49). Os dados encontrados na literatura foram recalculados para as faixas etárias correspondentes do presente estudo (45,49). Eles foram inseridos no modelo no formato de distribuição Lognormal considerando a média e o intervalo de confiança dos valores. Essas estimativas levam em consideração a faixa etária (18-34; 35-64 e <65 anos) e o sexo dos pacientes. As incidências dessas doenças na população geral onde foram aplicados os riscos relativos foram extraídas de um estudo realizado com a população holandesa (37,50) e levam em conta as mesmas faixas etárias e sexo. Uma análise de sensibilidade investigou a



magnitude dessa incerteza nos resultados finais do modelo. Para essas informações foram consideradas as mesmas faixas etárias do estudo BENESCO. Os riscos relativos para os ex-fumantes em relação aos fumantes com exceção da asma foram baseados na idade que o indivíduo parou de fumar e foram extraídos do estudo do Thun 2013 (45). Os riscos relativos de desenvolver asma exacerbada foram extraídos do modelo BENESCO original. Para os ex-fumantes, o RR dos episódios de asma exacerbada é igual a 1. As prevalências de indivíduos que desejam parar de fumar e que possuem as morbidades foram extraídas do Pesquisa Nacional de Saúde de 2013 (32). Indivíduos com DPOC, doença coronariana ou histórico de AVC representavam 1,9%, 5% e 2% da coorte respectivamente. As tabelas 7, 8 e 9 resumem os dados extraídos e incorporados ao modelo.

Tabela 7. Riscos relativos para os fumantes de desenvolver as morbidades relacionadas ao tabagismo (49).

	Risco Relativo (fumantes)			IC (95%)			Fonte
	18-34	35-64	<65	18-34	35-64	<65	Fonte
Asma exacerbada							
Homem	1,4	1	1,1	0,99-1,5	0,99-1,02	0,99-1,1	51
Mulher	1,4	1	1,1	0,99-1,5	0,99-1,02	0,99-1,1	51
AVC							
Homem	1	3,14	1,49	-	1,98-5	1,32-1,69	49
Mulher	1	4,1	1,58	-	2,76-6,09	1,43-1,75	49
CHD							
Homem	1	4,1	2,16	-	3,36-5	2,03-2,29	49
Mulher	1	3,76	2,3	-	2,9-4,89	2,15-2,47	49
DPOC							
Homem	1	24,6	24,6	-	21,7-28	21,7-28	49
Mulher	1	23,1	23,1	-	20,7-25,9	20,7-25,9	49
Câncer de Pulmão							
Homem	1	17,2	26,6	-	12,5-23,6	23,9-29,6	49
Mulher	1	17,1	23,5	-	11,3-25,7	21,4-25,7	49



Tabela 8. Riscos relativos dos ex-fumantes em relação aos fumantes (relacionado a idade em que parou de fumar), de desenvolver as morbidades relacionadas ao tabagismo (45).

Sexo e idade que parou de fumar	RR (IC95%)*				Fonte
Homem	Câncer de Pulmão	DPOC	AVC	CHD	
Idade					
<40	0,11 (0,09- 0,13)	0,07 (0,05-0,09)	0,53 (0,4-0,72)	0,47 (0,4-0,54)	45
40-49	0,21 (0,18- 0,25)	0,14 (0,10-0,18)	0,66 (0,49-0,89)	0,6 (0,52-0,7)	45
50-59	0,39 (0,33-0,46)	0,33 (0,27- 0,41)	0,63 (0,47-0,85)	0,74 (0,64-0,85)	45
60-69	0,69 (0,58-0,82)	0,76 (0,61-0,95)	0,74 (0,54-1,02)	0,78 (0,66-0,91)	45
<70	0,88 (0,69-1,11)	1,09 (0,84-1,41)	0,67 (0,44-1,01)	0,88 (0,76-1,07)	45
Mulher	Câncer de Pulmão	DPOC	AVC	CHD	
Idade					
<40	0,08 (0,07-0,1)	0,08 (0,06-0,1)	0,42 (0,35-0,5)	0,37 (0,32-0,42)	45
40-49	0,22 (0,19-0,25)	0,16 (0,13-0,2)	0,47 (0,39-0,57)	0,49 (0,43-0,57)	45
50-59	0,37 (0,32-0,42)	0,43 (0,37-0,5)	0,59 (0,5-0,7)	0,68 (0,6 -0,78)	45
60-69	0,62 (0,55-0,71)	0,71 (0,61-0,84)	0,65 (0,53-0,79)	0,7 (0,6-0,81)	45
<70	0,79 (0,64-0,97)	1,03 (0,82-1,28)	0,62 (0,47-0,82)	0,71 (0,58-0,87)	45

*Dados extraídos de Thun 2013.

Tabela 9. Incidência por 100.000 habitantes na população geral (37).

	Homem			Mulher		
	18-34 anos	35-64 anos	<65 anos	18-34 anos	35-64 anos	<65 anos
DPOC	-	2,1	10	-	2,2	6,6
C. Pulmão	-	0,58	4,4	-	0,43	1,1
CHD	-	7,8/5,8	28/18	-	2,4/1,9	16/12
AVC	-	1,4/1,3	13/12	-	1,0/0,9	12/11
Asma	-	0,17	0,23	-	0,35	0,39

- **Recaídas**

O modelo BENESCO e outros estudos (36–40) informaram a probabilidade dos pacientes voltarem a fumar após se tornarem ex-fumantes no primeiro ano do modelo. Assumiu-se que a taxa de recaída é maior nos primeiros 5 anos (6,3%) (42). Do ano 6 ao ano 10 foi de 2% (43) e do ano 11 em diante foi de 1% ao ano (43).

- **Custos**

Todos os custos relacionados às morbidades foram extraídos de estudos de custo realizados com pacientes do Sistema Único de Saúde (44,52–59). A tabela 10 descreve os valores para cada morbidade. Quando mais de um estudo foi encontrado para determinada morbidade,



os valores máximos e mínimos foram usados para fazer uma análise de sensibilidade determinística e investigar como essa variação afeta os resultados finais do modelo. Os valores atribuídos a utilização de recursos foram atualizados do ano de realização dos estudos para o ano de 2017 através do índice de IPCA-Saúde ou quando o estudo apresentava o valor em dólar, os valores foram convertidos para reais a uma taxa correspondente ao ano de 2018 (1 dólar igual a 3,75 reais). O valor dessa cotação foi variado em análise de sensibilidade.

A utilização de recursos para calcular o custo de tratamento foi calculada utilizando as posologias apresentadas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de dependência a nicotina publicado em 2016 (34) (Tabela 4). Foi assumido que os pacientes fizeram o tratamento completo em todas as alternativas terapêuticas com exceção da combinação de reposição de nicotina. Para pacientes que utilizam goma de nicotina a diretriz não estipula uma posologia padrão a ser utilizada, mas sim uma quantidade máxima de gomas a serem consumidas. O modelo simulou através de uma distribuição triangular uma quantidade média de gomas a ser consumida pela maioria dos pacientes (50% da quantidade máxima), porém esse valor variou de 25% das gomas possíveis até o máximo previsto na diretriz. Os custos dos medicamentos foram extraídos através de uma consulta ao Banco de Preços em Saúde e foram confirmados através de uma consulta ao Departamento de Assistência Farmacêutica (DAF/SCTIE) do Ministério da Saúde. Para o custo de tratamento relativo à reposição de nicotina isolada e associada a bupropiona, o adesivo transdérmico foi considerado a tecnologia de escolha. Segundo informações fornecidas pelo DAF e considerando que os pacientes faziam o tratamento completo, foi estimado que os pacientes que fizeram uso de adesivo em 2017 corresponderam a aproximadamente 98,6% dos pacientes que utilizaram a TRN como alternativa terapêutica.



Tabela 10. Custos de tratamento e custos relacionados as morbidades associadas ao tabagismo.

Parâmetros	Valor (R\$)	Sensibilidade	Fonte
AVC	Internação= 5.353,92 Custo anual: Consulta - μ =45,27; DP=34,60 Fisioterapia - μ =545,68; DP=361,42 Órteses - μ =83,48; DP=394,83 Exames - μ =58,21; DP= 107,77 Transporte - μ =72,63; DP=292,12 Medicamentos= μ =277,92; DP=236,73	Internação= 2.500-8.000 Custo anual: Distribuição Gama	52-54
DPOC	Agudização = 1.582,5 Internação = 10.354,15	Agudização= 1.000-2.000 Internação= 5.000-15000	44
Doença Coronariana	Evento agudo= 8.010 Anual= 5.818,55	Evento agudo=4.000-12.000 Anual= 3.000-10.000	55,56
Câncer de Pulmão	Anual= 8.929,82	Anual= 4.000-25.000	57,58
Asma Exacerbada	Agudo= 618,75	Agudo=600-1.000	59
Cotação do dólar	1 USD = 3,75 BRL	BRL= 3,6-4,2	
Vareniclina	Tratamento = 727,17	Tratamento = 600-1.000	13
Bupropiona	Tratamento=29,7	Tratamento=20-50	13
TRN	Tratamento= 132,9	Tratamento=70-200	13
Goma	Média de gomas = 405 unidades (368,55)	203 – 810 gomas	13

Legenda: μ = média; DP= desvio padrão

- Análise de sensibilidade

Uma análise de sensibilidade determinística foi realizada através da construção de um diagrama de Tornado que avaliou o comportamento da razão de custo-efetividade incremental (ICER) de acordo com a variação de variáveis sensíveis inseridas no modelo. O resultado desse estudo, indica variáveis a serem avaliadas através de uma simulação determinística univariada, para averiguação do impacto nas repostas finais do modelo. Dada a incerteza do número de gomas que cada paciente utilizaria, foi realizada uma análise de sensibilidade univariada com a variável do número de gomas.

A incidência das morbidades na população geral também foi variada em uma análise univariada, reduzindo seus valores para 2 e 3 vezes menor que o inserido no modelo base. A população da Holanda possui uma proporção de fumantes 1,5 vezes maior que a do Brasil, o que baseou a variação desse parâmetro (50).

Uma análise de sensibilidade probabilística foi construída baseada nas distribuições de valores inseridas no modelo. Populações de 3.000 pacientes (Monte Carlo de primeira ordem) foram simuladas 10.000 vezes (Monte Carlo de segunda ordem). Com o resultado da simulação



foram construídas curvas de aceitabilidade e gráficos de dispersão. Foi estimada a probabilidade de as tecnologias serem custo-efetivas diante de um limiar proposto.

O Brasil não possui um limiar formal de custo-efetividade. Um estudo realizado pelo Instituto de Efetividade Clínica e Sanitária (IECS) (60) propôs limiares de custo-efetividade para países de diferentes perfis de renda, com base no gasto per capita em saúde e na expectativa de vida. O resultado do estudo para o Brasil resultou em valores entre 0,5 e 1 PIB per capita (R\$14.000 - R\$28.000/QALY).

6.4.2 Resultados

- Caso base

Os dados permitiram avaliar os custos ocorridos e os resultados em saúde por toda a vida dos pacientes para todas as intervenções e compará-los. A vareniclina e a CTRN obtiveram a mesma efetividade com ganhos incrementais de 0,25 QALY em relação a bupropiona + adesivo. A vareniclina obteve um custo incremental médio em relação a CTRN de R\$40,96 e assim foi dominada por esta alternativa.

O ICER médio para 300.000 simulações de Monte Carlo (1º ordem) foi de R\$ 2.419,89/QALY. Caso a alternativa bupropiona + adesivo fosse desconsiderada, o ICER da CTRN em relação a bupropiona em monoterapia é R\$ 2.148,29/QALY.

Os resultados para a simulação probabilística (Monte Carlo de 1º e 2º ordem) com 10.000 simulações de 3.000 pacientes foram similares. O ganho em efetividade da CTRN foi de 0,25 QALY e o ICER de R\$ 2.289,45/QALY. Ignorando a associação bupropiona + adesivo, a razão resulta em R\$ 2.106,32/QALY. A tabela 11 demonstra os resultados dessa simulação.

Tabela 11. Custo e efetividade das intervenções comparadas para o tratamento do tabagismo.

Intervenção	Custo	Custo Incr.	Efet. (QALY)	Efet.Incr(QALY)	ICER(R\$/QALY)	Situação
Sem medicamento	36.515,27	-	14,35	-	-	-
TRN	37.447,56	932,29	14,84	0,48	1.924,73	-
Bupropiona	37.545,52	97,95	14,90	0,06	1.559,04	-
Bupropiona + Adesivo	38.139,20	593,68	15,20	0,30	1.979,92	-
CTRN	38.704,16	564,96	15,45	0,25	2.289,45	-
Vareniclina	38.744,82	40,66	15,45	-	-	Dominada

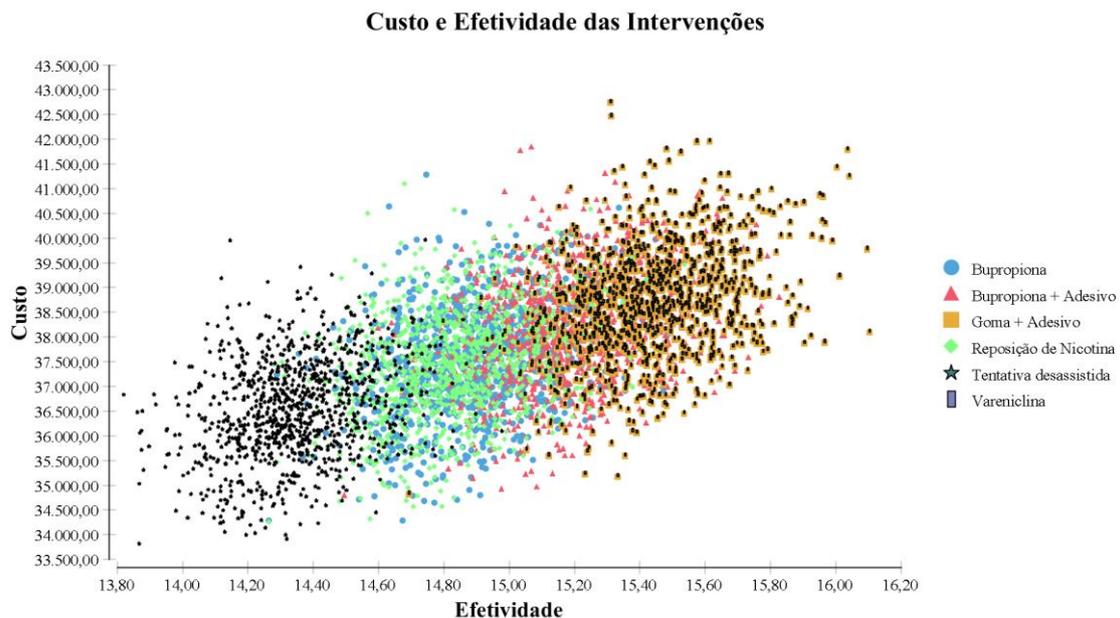


Legenda: Incr. - Incremental; Efet. – Efetividade; QALY – anos de vida ajustados por qualidade

- Análise de Sensibilidade

O gráfico 1 mostra o custo e a efetividade das intervenções após a simulação probabilística. O gráfico 3 mostra a dispersão do custo e efetividade incremental da CTRN em relação a bupropiona + adesivo. A elipse que circula os pontos representa o intervalo de confiança de 95%.

Gráfico 1- Custos e efetividades das alternativas resultantes da simulação de Monte Carlo de 2º ordem.

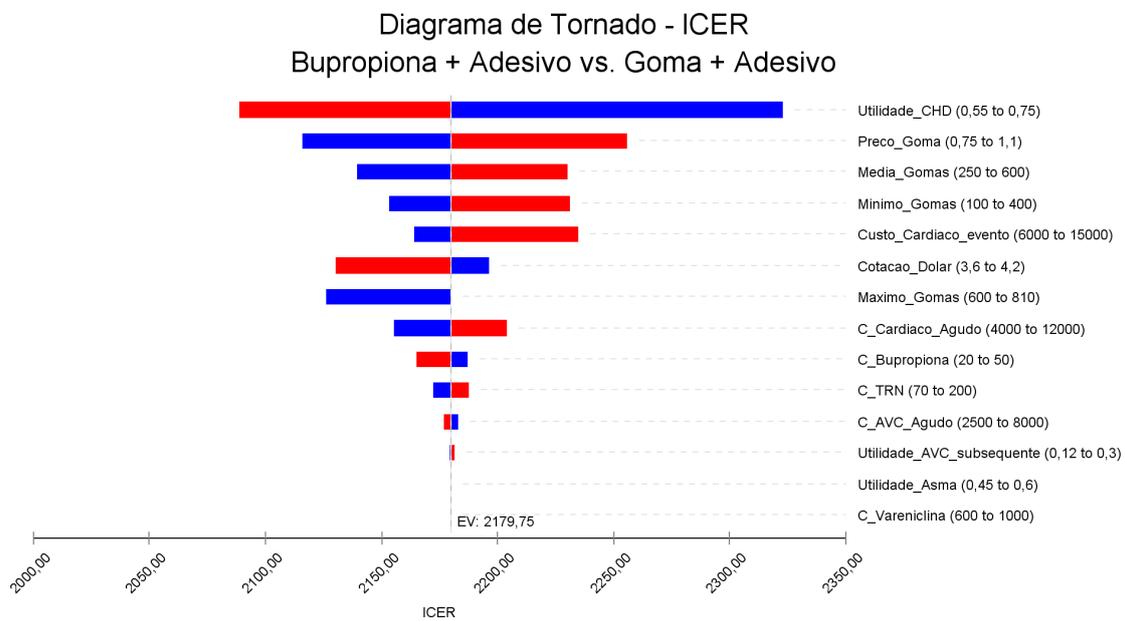


As variáveis que foram inseridas no modelo de modo determinístico puderam ter seu impacto nos resultados avaliado, na construção de um diagrama de tornado construído com 30.000 simulações (Monte Carlo 1º ordem) de cada variável estudada, medindo o impacto no ICER de cada variação. No gráfico 2 as duas variáveis que mais impactaram o resultado final do modelo foram a utilidade da doença coronariana e o preço unitário da goma. As variações no ICER foram de R\$2.088,52 a R\$ 2.322,75/QALY e R\$ 2.115,81 a R\$ 2.255,65 para ambas as variáveis respectivamente. A análise determinística univariada do número total de gomas consumidas variou o número médio de consumo de 250 a 810 gomas para todo o tratamento.



Nessa análise o custo médio incremental por paciente que usou vareniclina em relação a CTRN variou de 52,64 a 10,46 respectivamente. A vareniclina foi dominada em todas as simulações. Um limiar de preço foi construído para averiguar em qual preço esse medicamento não seria dominado e apresentaria vantagem em relação a CTRN. Para preços abaixo de R\$600 a vareniclina não é dominada e apresenta custo médio por paciente inferior a CTRN.

Gráfico 2 - Diagrama de Tornado das variáveis do modelo

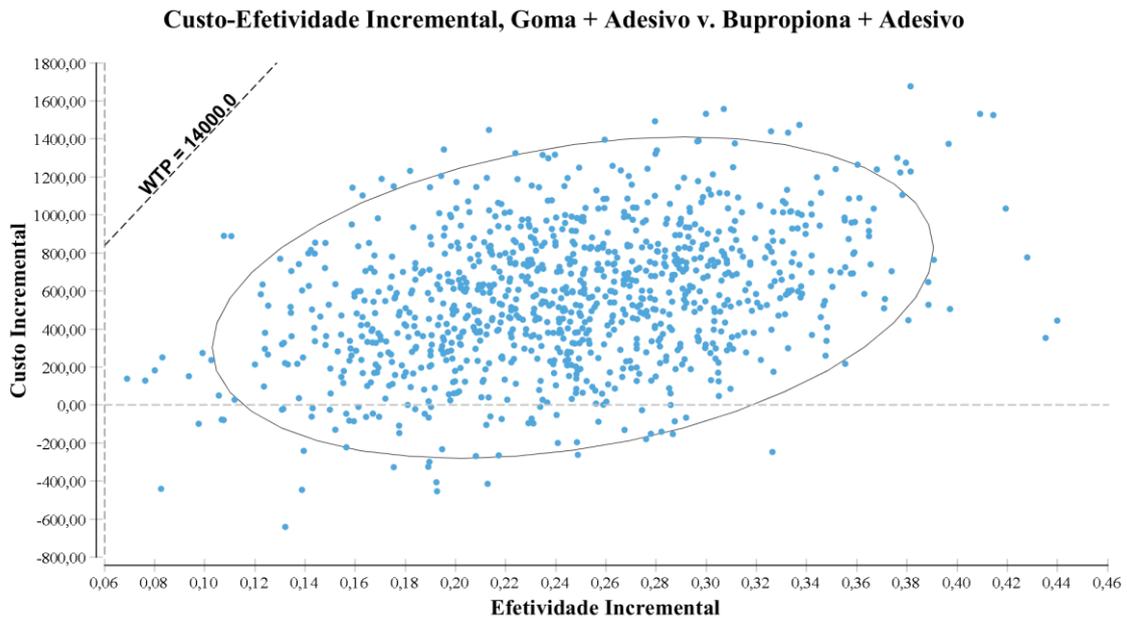


Uma análise determinística univariada foi realizada com a variável da incidência na população geral das morbidades associadas ao tabagismo. Devido à falta de dados nacionais, os valores foram retirados de um estudo com a população holandesa que possuía 1,5 mais fumantes que o Brasil no momento da realização do estudo, possivelmente superestimando o dado e dando um peso maior as morbidades e a perda de utilidade causada por elas. Foi simulado cenários com 300.000 iterações (Monte Carlo 1º ordem) onde essa incidência era 2 e 3 vezes menor do que a inserida no caso base. A razão de custo-efetividade incremental variou para R\$1.504,46/QALY para 2 vezes e R\$1.269,68/QALY para incidências 3 vezes menor.



O resultado do gráfico de dispersão (Gráfico 3) mostra a probabilidade de as simulações serem custo efetivas diante de um limiar proposto (R\$14.000/QALY).

Gráfico 3 - Custo e efetividade incremental da CTRN vs. bupropiona + adesivo de reposição de nicotina.

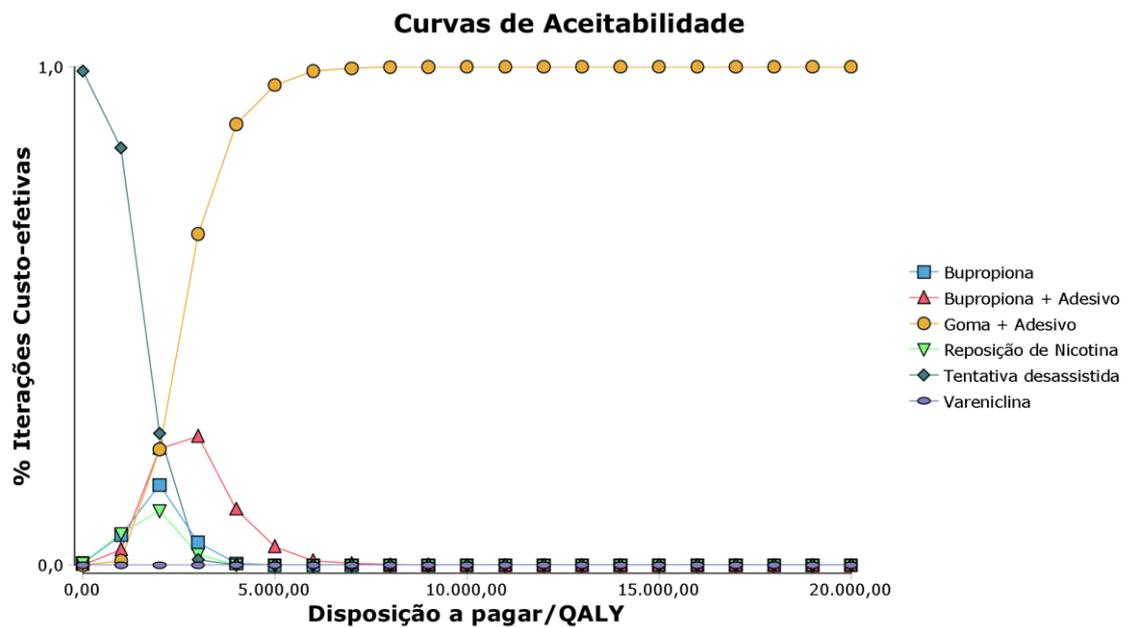


No gráfico 3, 4,61% das iterações foram *cost-saving* (efetividade maior e custo menor) e 95,39% tiveram efetividade e custo incremental superior se situando em sua totalidade abaixo de um limiar de disposição a pagar de R\$14.000/QALY.

A curva de aceitabilidade (gráfico 4) mostra a probabilidade de as iterações estarem abaixo de diferentes limiares de custo efetividade. No caso de um limiar de 0,5 PIB per capita, a probabilidade da CTRN ser custo efetiva em um limiar de disposição a pagar \$14.000/QALY é de 100%.



Gráfico 4 - Curvas de aceitabilidade em diferentes limiares de disposição a pagar.



6.5 Análise de Impacto Orçamentário

6.5.1 Metodologia

Os protocolos de tratamento do Ministério da Saúde expressos na tabela 4 foram utilizados para calcular o impacto orçamentário. Foi requisitado ao DAF/SCTIE o número de pacientes ou a quantidade de medicamentos dispensados ao longo dos anos para a cessação do tabagismo. Foi fornecido apenas a quantidade de medicamentos, e com esta, juntamente com informações da Coordenação do Programa Nacional de Controle do Tabagismo (CPNCT) no INCA foi estimado o número de pacientes utilizando os medicamentos.

A CPNCT informou que apesar de no PCDT do adesivo de nicotina haver duas classificações de pacientes, quase a totalidade dos pacientes fazem o tratamento de 12 semanas. Esse fato é confirmado pelos dados do DAF/SCTIE onde o número dispensado de adesivos de 21mg (exclusivo do tratamento de 12 semanas) é superior a todos as outras dosagens em quase todos os anos. Indicando ainda que alguns pacientes começam o tratamento e interrompem ao longo das 12 semanas. Com essa informação, foi assumido que os pacientes



que iniciam o tratamento com o adesivo de 21mg, ao menos finalizam os primeiros 30 dias de uso do adesivo. Como a posologia indica 1 adesivo ao dia, o número de adesivos de 21mg dispensados por foi dividido 30 (número de adesivos no primeiro mês) para estimar o número de pacientes que utilizam essa modalidade de tratamento. Após estimar o número de pacientes foi considerado que todos eles completavam o tratamento até o final.

Para calcular o número de pacientes usuários de bupropiona, também foi considerado que todos os pacientes realizaram o tratamento até o final e o PCDT foi base para calcular o número de pacientes. Sendo assim, o número total de comprimidos dispensados foi dividido por 165 (número de comprimidos do tratamento de 12 semanas de cada paciente). Segundo os dados do DAF/SCTIE, não houve compra de Goma em 2018 e foi desconsiderado o uso passado dessa tecnologia no cálculo do total de pacientes (Tabela 12). Para calcular o impacto da compra da goma de mascar foram considerados como base, que os pacientes utilizariam 50% do máximo de gomas permitidas na diretriz. Foram criados cenários que variaram para 25% e 100% de gomas consumidas. O preço aplicado tem como referência a compra de anos anteriores de R\$0,91 a unidade.

Apesar de o ano de 2018 não ter chegado ao fim durante a construção desse relatório (informação fornecida em 30 de outubro de 2018), como as estimativas fornecidas do consumo apesar do ano incompleto foram superiores a todos os anos completos anteriores, optou-se por utilizar essas estimativas como base para o estudo.

Tabela 12. Estimativa de dispensação de unidades de medicamentos em 2018

Tecnologia	Unidades dispensadas em 2018
Cloridrato de Bupropiona 150 mg	18.265.500
Adesivo de Nicotina 7 mg	5.182.464
Adesivo de Nicotina 14 mg	5.843.320
Adesivo de Nicotina 21 mg	6.963.026
Goma de Nicotina 2 mg	0

O número de pacientes estimados utilizando cada alternativa de tratamento está disposto na tabela 13.

Tabela 13. Número estimado de pacientes fazendo tratamento de cessação do tabagismo com os respectivos medicamentos.

Adesivo	Bupropiona	Total
232.100	101.475	333.575



Essa estimativa total do número de pacientes, foi corroborada através de cálculos realizados com o banco de dados da PNS 2013 (32) e de respostas a um FormSUS fornecidas pela CPNCT com respostas sobre o tratamento do tabagismo no SUS de 2014 a 2016 onde nesse último ano o total de pacientes atendidos com medicamentos somava 309.393.

Outra informação importante da CPNCT é que o número de pacientes fazendo bupropiona (que é a alternativa mais barata) é menor do que no caso do Adesivo, pois muitos municípios não possuem médicos para prescrever bupropiona e adesivos podem ser dispensados sem a necessidade de prescrição médica. Nos municípios que não possuem médicos, a vareniclina não poderia ser prescrita. No entanto, o modelo considera que parte dos adesivos foram prescritos em municípios que possuem médicos e então poderiam ser substituídos pela vareniclina. Não estão disponíveis informações que permitam estimar qual a porcentagem de municípios que dispensam medicamentos para a cessação do tabagismo que não possuem médicos. Foram criados cenários que estimavam essa quantidade de adesivos que poderiam ser substituídos pela vareniclina: 25%, 50% e 75%. No caso da bupropiona além do pressuposto que 100% das prescrições seriam substituídas pela vareniclina, foram criadas simulações em que 50% e 75% apenas das prescrições de bupropiona, seriam substituídas por vareniclina. A goma por representar menos de 2% da terapia de reposição de nicotina dispensada, não foi substituída pela vareniclina em nenhum cenário.

Foi estimada a porcentagem de pacientes que seriam fumantes pesados no Brasil (Fagestorm de 6 a 10). Esse valor está em torno de 20% (61). Foi criado um cenário onde a vareniclina seria substituída apenas em 20% dos pacientes que fazem bupropiona e em 20% dos pacientes que tiveram o adesivo prescrito por médico.

Para o impacto orçamentário da CTRN, os cenários criados consideram diferentes quantidades de gomas consumidas (25, 50 e 100% da quantidade máxima permitida). Além disso, foram construídos cenários onde apenas a bupropiona ou a TRN isolada é substituída. O uso da CTRN apenas em fumantes pesados (20% do total) também foi usado para a construção de cenários de impacto orçamentário.

6.5.2 Resultados

O gasto do ano de 2018 com adesivo de reposição de nicotina somado ao da bupropiona totaliza R\$ 33.859.897,5. Esse valor foi utilizado como base para calcular o gasto incremental de



todos os cenários a seguir. A tabela 14 mostra quanto foi gasto em 2018 com bupropiona e adesivo de reposição de nicotina.

Tabela 1 - Gasto total com as intervenções para cessação do tabagismo.

Tecnologia	Adesivo (R\$)	Bupropiona (R\$)	Total (R\$)
Gasto total	30.846.090	3.013.807,50	33.859.897,5

Na tabela 15 a bupropiona foi substituída pela vareniclina em sua totalidade e o adesivo foi substituído pela vareniclina em diferentes níveis (0%, 25%, 50% e 75% de substituição). Os valores estão dispostos em reais (BRL).

Tabela 2 – Impacto orçamentário total e incremental da incorporação da vareniclina com cenários de substituição parcial do adesivo e total das demais alternativas.

Grau de substituição	0%	25%	50%	75%
Gasto Total	104.635.665,75	139.118.182,50	173.600.699,25	208.083.216,00
Incremental	70.775.768,25	105.258.285,00	139.740.801,75	174.223.318,50

Na tabela 16 foi realizado um cenário onde a vareniclina seria substituída apenas na população considerada fumante pesado (20% do total). Esse cenário também foi construído para diferentes graus de substituição do adesivo. A tabela mostra a substituição de apenas 20% dos usuários de bupropiona e 20% dos usuários de adesivo que teriam este substituído pela vareniclina dada a presença de médico na unidade (0%, 25%, 50% e 75%). Os valores estão dispostos em reais (BRL).

Tabela 3 - Impacto orçamentário total e incremental da incorporação da vareniclina apenas nos fumantes pesados usuários de bupropiona e adesivo (em diferentes níveis de substituição).

Grau de substituição	0%	25%	50%	75%
Gasto total	48.015.051,15	54.911.554,50	61.808.057,85	68.704.561,20
Incremental	14.155.153,65	21.051.657,00	27.948.160,35	34.844.663,70

Para simular a difusão da vareniclina em substituição a bupropiona foi simulada um cenário em que apenas 50% e 75% da bupropiona seria substituída. Para o cenário de 50%, os valores incrementais variaram de R\$ 35.387.884,13 a R\$ 138.835.434,38 de 0 a 75% de



substituição do adesivo pela vareniclina respectivamente. No cenário de 75% de substituição da bupropiona pelo adesivo, os valores incrementais variaram de R\$ 53.081.826,19 a R\$ 156.529.376,44 de 0% a 75% de substituição do adesivo respectivamente.

O impacto orçamentário da CTRN foi medido em três cenários: a) substituição apenas na população que usa bupropiona pela CTRN; b) substituição apenas na população que utiliza adesivo pela CTRN e c) substituição de toda a população (adesivo + bupropiona) pela CTRN. Em todos os cenários foi calculado o impacto variando a porcentagem de consumo de goma em relação ao máximo permitido na diretriz (25%, 50% e 100%).

Tabela 4 - Impacto Orçamentário da CTRN no cenário (a) (substituição apenas dos usuários de bupropiona) em diferentes graus de utilização de goma.

Gasto aproximado atual	25% Goma + Adesivo	50% Goma + Adesivo	100% Goma + Adesivo
33.859.897,50	63.031.423,13	81.730.728,75	119.129.340,00
Incremental	29.171.525,63	47.870.831,25	85.269.442,50

Tabela 5 - Impacto Orçamentário da CTRN no cenário (b) (substituição apenas dos usuários de adesivo) em diferentes graus de utilização de goma.

Gasto aproximado atual	25% Goma + Adesivo	50% Goma + Adesivo	100% Goma + Adesivo
33.859.897,50	76.630.125,00	119.400.352,50	204.940.807,50
Incremental	42.770.227,50	85.540.455,00	171.080.910,00

Tabela 6 - Impacto Orçamentário da CTRN no cenário (c) (substituição em todos os pacientes por CTRN) em diferentes graus de utilização de goma.

Gasto aproximado atual	25% Goma + Adesivo	50% Goma + Adesivo	100% Goma + Adesivo
33.859.897,50	105.801.650,63	167.271.183,75	290.210.250,00
Incremental	71.941.753,13	133.411.286,25	256.350.352,50

Foram construídos cenários em que a CTRN seria utilizada apenas nos fumantes pesados (20% do total da população). Esse cenário também foi construído para diferentes graus de utilização da goma (25%, 50% e 100%). No cenário A, apenas 20% da população que utiliza bupropiona tem ela substituída pela CTRN e a população usuária de adesivo se mantém com essa tecnologia. No cenário B apenas 20% dos usuários de adesivo utilizam CTRN e no cenário C, 20% dos usuários de bupropiona e adesivo substituem o tratamento por CTRN.

TABELA 7 - IMPACTO ORÇAMENTÁRIO DO CENÁRIO A (SUBSTITUIÇÃO DE APENAS 20% DOS USUÁRIOS DE BUPROPIONA) EM DIFERENTES GRAUS DE UTILIZAÇÃO DE GOMA.



Gasto estimado atual	50% Goma + Adesivo	100% Goma + Adesivo	75%Goma + Adesivo
33.859.897,50	43.434.063,75	50.913.786,00	47.173.924,88
Incremental	9.574.166,25	17.053.888,50	13.314.027,38

Tabela 8 - Impacto Orçamentário do cenário B (substituição de apenas 20% dos usuários de adesivo) em diferentes graus de utilização de goma.

Gasto estimado atual	50% Goma + Adesivo	100% Goma + Adesivo	75%Goma + Adesivo
33.859.897,50	50.967.988,50	68.076.079,50	59.522.034,00
Incremental	17.108.091,00	34.216.182,00	25.662.136,50

Tabela 9 - Impacto Orçamentário do cenário C (substituição de 20% dos usuários de bupropiona e adesivo) em diferentes graus de utilização de goma.

Gasto estimado atual	50% Goma + Adesivo	100% Goma + Adesivo	75%Goma + Adesivo
33.859.897,50	60.542.154,75	85.129.968,00	72.836.061,38
Incremental	26.682.257,25	51.270.070,50	38.976.163,88

6.6 Avaliação por outras agências de ATS

O *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)* recomendou a incorporação da vareniclina como uma opção de tratamento para fumantes adultos que desejam parar de fumar, preferencialmente sendo prescrita como parte de um programa de apoio comportamental (64).

Após avaliação da eficácia, segurança e de um estudo de avaliação econômica, a *Scottish Medicines Consortium* também incorporou a vareniclina para o tratamento da dependência à nicotina em adultos. A agência escocesa recomendou que a vareniclina fosse utilizada como componente de um programa de apoio para cessação do tabagismo (65).

Recomendação semelhante foi feita pela agência australiana, que indicou que a vareniclina poderia ser utilizada no tratamento de tabagistas adultos, e que esses pacientes deveriam receber aconselhamento concomitante por meio de um programa abrangente de apoio comportamental (66).

A *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* realizou a avaliação da eficácia clínica e segurança do uso da vareniclina, a partir de dados de RS, ECR e *guidelines*, e concluiu que: a segurança e a eficácia da vareniclina, em combinação com outros tratamentos, devem ser melhor estudadas; que os ECR apresentaram limitações relacionadas a validade externa, pois avaliaram tabagistas sem comorbidades associadas. Ou seja, essa população pode



não ser representativa dos indivíduos que procuram tratamento para cessação. Além disso, a CADTH salientou que as evidências precisam ser confirmadas por outros estudos, independentes da indústria farmacêutica, e que investiguem a cessação do tabagismo a longo prazo (67).

6.7 Monitoramento do horizonte tecnológico

Para a elaboração desta seção, realizaram-se buscas estruturadas nos campos de pesquisa das bases de dados ClinicalTrials.gov e Cortellis™, a fim de localizar medicamentos potenciais para cessação do tabagismo. Utilizaram-se os termos “cessation, smoking”; “smoking cessation”; “quitting smoking”; “cessation of smoking”; “smoke cessation”; “stopping smoking”; “cessation, tobacco”; “tobacco use cessation”; “tobacco cessation”; “cigarette smoking cessation”; “cessation tobacco”.

Consideraram-se estudos clínicos de fase 3 ou 4 inscritos no *ClinicalTrials*, que testaram ou estão testando os medicamentos resultantes da busca supramencionada. Não foram considerados ensaios clínicos que testaram vareniclina (tecnologia objeto de análise deste relatório), bupropiona e terapias de reposição de nicotina (disponíveis no SUS para o tratamento da dependência à nicotina).

As pesquisas apontaram não haver medicamentos no horizonte tecnológico considerado nesta análise para interrupção do tabagismo.

Fontes: www.clinicaltrials.gov; Cortellis™ da Clarivate Analytics. **Atualizado em: 30/04/2019.**

6.8 Considerações gerais

O presente documento reporta a avaliação da vareniclina em relação às terapias farmacológicas atualmente disponíveis no SUS para cessação do tabagismo, incluindo uma *overview* de revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados para avaliar evidências clínicas de eficácia e segurança das terapias e um estudo de avaliação econômica completo (custo-efetividade e impacto orçamentário).

Quando comparada ao placebo, a terapia com vareniclina demonstrou uma maior probabilidade de cessação em 6 meses (RR 2,24; IC 95% 2,06-2,43), sendo alta a qualidade dessa evidência. Entretanto, considerando que já existem medicamentos disponibilizados pelo SUS



para o tratamento do tabagismo, é importante avaliar, sobretudo, a eficácia da vareniclina com relação a esses medicamentos. Na comparação com a bupropiona, a vareniclina apresentou eficácia maior após 6 meses do início do tratamento (RR 1,39; IC95% 1,25 – 1,54). Na comparação com o tratamento com TRN isolada, essa diferença foi um pouco menor, porém ainda a favor da vareniclina (RR: 1,25; IC95% 1,14 - 1,37). Contudo, quando se compara a vareniclina com a combinação de duas TRN (forma lenta e rápida de liberação de nicotina - CTRN), não foi verificada diferença entre os tratamentos (OR 1,06; IC95% 0,75 - 1,48).

Considerando os resultados prévios de comparação indireta e o fato de que a vareniclina e a combinação de duas TRN diferem em custo, necessidade de prescrição médica e intensidade de rastreamento e monitoramento contínuo, um ECR para comparação direta entre combinação de TRN (adesivo/pastilha) e vareniclina foi realizado com 1.086 tabagistas (47). Neste estudo, a ausência de superioridade da vareniclina em relação à CTRN também foi demonstrada, sendo a taxa de abstinência ao tabaco após seis meses estatisticamente semelhante entre os grupos (26,8% e 23,6%, respectivamente).

Além disso, de forma semelhante à vareniclina, a terapia com CTRN demonstrou maior eficácia em relação à TRN isolada e a terapia com bupropiona. Em uma RS da Cochrane publicada em abril de 2019, a CTRN foi mais eficaz do que a TRN isolada (RR 1,25; IC95% 1,15 - 1,36; 14 estudos; N= 11.356, qualidade da evidência alta) (62). E outra RS da Cochrane (63) demonstrou menor eficácia da bupropiona quando comparada a CTRN (RR 0,74; IC95% 0,55 - 0,98; 2 estudos; N=720, qualidade da evidência alta).

Assim, as comparações diretas demonstram eficácia superior tanto da vareniclina quanto da CTRN, quando comparadas a bupropiona e TRN isolada. Entretanto, até o momento, não existem evidências científicas de que o tratamento com vareniclina é superior à combinação de duas TRN, como por exemplo, adesivo transdérmico (forma lenta de liberação de nicotina) com goma ou pastilha (forma de liberação rápida de nicotina).

Com relação à segurança, a avaliação de eventos adversos em medicamentos para cessação do tabagismo é limitada porque eles podem ser não relacionados à medicação, mas à retirada da nicotina (isto é, dependência física). Além disso, os fumantes são mais propensos a ter vários distúrbios clínicos e psiquiátricos, alguns eventos adversos "novos" podem ser exacerbações de doenças pré-existentes.

Os resultados encontrados sobre segurança da vareniclina apontam para um maior risco de náusea, insônia, sonhos anormais, dor de cabeça e fadiga em comparação ao placebo. Em



contrapartida, foi observado um risco reduzido de ansiedade. Com relação aos eventos adversos sérios de uma forma geral, o uso de vareniclina está associado a um aumento no risco que varia entre 4% e 49%. Cabe salientar que os EA sérios incluem internações e morte que têm impactos diferentes na segurança. Entretanto, estudos que avaliaram o EA morte separadamente não encontraram diferença estatisticamente significativa entre os grupos vareniclina e placebo (25). Para os EA neuropsiquiátricos e cardíacos sérios não foi observada relação com o uso da vareniclina. Mesmo tendo sido feita uma busca adicional, não foram encontradas RS de avaliação dos eventos adversos da vareniclina comparada aos medicamentos já utilizados para cessação do tabagismo. Entretanto, os resultados dos estudos primários (ECR) apontam que eventos adversos estão presentes em todas as terapias.

Na avaliação econômica de custo-efetividade, a vareniclina se mostrou uma alternativa dominada pela TRN combinada, com mesma efetividade e custo médio por paciente superior. A TRN combinada apresentou uma razão de custo-efetividade incremental favorável inclusive em limiares de disposição a pagar restritos (0,5 PIB per capita), com 100% de probabilidade de ser custo efetiva no limiar proposto.

Apesar da análise mostrar a TRN combinada como um investimento eficiente para resultar em anos de vida ajustados por qualidade, o impacto orçamentário pode variar bastante diante dos diversos cenários propostos. O impacto orçamentário da TRN combinada mostrou grande variação nos diversos cenários simulados (R\$ 9.574.166,25 a R\$ 290.210.250,00). Isso mostra a necessidade de se avaliar as incertezas relacionados ao uso dos medicamentos como a quantidade média consumida de goma e o perfil do paciente que usará a alternativa mais eficaz, porém mais custosa.

Dada a similaridade de resultados entre a vareniclina e a TRN combinada (mesma eficácia e custo pouco diferente), também foi calculado o impacto orçamentário da primeira. Os resultados dos diversos cenários construídos também mostraram grande variação (R\$ 14.155.153,65 a R\$ 208.083.216,00). É necessário avaliar as incertezas envolvidas nas construções dos cenários relacionados a estrutura do sistema de saúde, como a proporção de pacientes que teriam acesso a prescrição médica e o orçamento disponível para desenhar um protocolo clínico efetivo.

Uma avaliação global do impacto orçamentário de ambas as tecnologias mostra interseções que a depender dos parâmetros escolhidos (quantidade de gomas ingeridas, ou de adesivos substituídos pela vareniclina) irá determinar o resultado menos custoso.



Com base nesses resultados, conclui-se que a vareniclina é tão eficaz e segura quanto a TRN combinada, porém tem um custo médio por paciente superior, resultando em uma alternativa dominada. A TRN combinada foi custo-efetiva em limiares de custo-efetividade baixos e, a depender da quantidade de gomas consumidas por pacientes, possui um impacto orçamentário inferior a vareniclina. A avaliação dessa incerteza é fundamental para a tomada de decisão.

7. RECOMENDAÇÃO PRELIMINAR DA CONITEC

Os membros do Plenário da CONITEC avaliaram as evidências apresentadas neste relatório e concluíram que apesar da superioridade da vareniclina em relação a TRN isolada e a bupropiona, não há evidência científica, até o momento, de que eficácia da vareniclina para a cessação do tabagismo, é superior quando comparada a combinação de duas TRN (forma rápida e lenta de liberação de nicotina).

Na avaliação econômica de custo-efetividade, a vareniclina se mostrou uma alternativa dominada pela TRN combinada, com mesma efetividade e custo médio por paciente superior.

Além disso, enfatizaram que o modelo de tratamento para a cessação do tabagismo adotado no Brasil já preconiza e disponibiliza pelo SUS farmacoterapia adjuvante (TRN e Cloridrato de Bupropiona) a terapia cognitiva comportamental.

Pelo exposto, a CONITEC, em sua 77ª reunião ordinária, realizada no dia 08 de maio de 2019, recomendou que a matéria fosse disponibilizada em consulta pública com recomendação preliminar pela não incorporação no SUS do tartarato de vareniclina (Champix®) para o tratamento do tabagismo.

8. CONSULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 31/2019 foi realizada entre os dias 31/05/2019 e 19/06/2019. Foram recebidas 47 contribuições, sendo 8 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 39 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.



Os formulários de consulta pública são compostos por duas partes. A primeira é sobre as características do participante, e a segunda, sobre a contribuição propriamente dita, acerca do relatório em consulta. A seção de contribuição do formulário técnico científico apresenta cinco blocos de perguntas sobre: (1) recomendação preliminar da CONITEC, (2) evidências clínicas, (3) avaliação econômica, (4) impacto orçamentário, e (5) contribuição além dos aspectos citados. No formulário de experiência ou opinião, a segunda parte está estruturada em três blocos de perguntas, com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação preliminar da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos para tratar a doença em questão.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com os respectivos formulários. As contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC (<http://conitec.gov.br/index.php/consultas-publicas>).

8.1 Contribuições técnico-científicas

Foram recebidos oito formulários técnico-científicos, sendo seis de pessoas físicas e dois de pessoas jurídicas.

Perfil dos participantes

As contribuições técnico-científicas foram enviadas em sua maioria por profissionais de saúde, sendo predominantemente do sexo feminino, cisgêneros, heterossexuais, na faixa etária de 25 a 39 anos, autodeclarados brancos e provenientes da região sudeste do país (Tabela 23). As pessoas jurídicas que enviaram contribuições foram a Associação Médica Brasileira (AMB) e o Laboratório Pfizer LTDA (fabricante da tecnologia).

Tabela 23 – Contribuições técnico-científicas da Consulta Pública Nº 31/2019.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa jurídica	2 (25)
Empresa fabricante da tecnologia avaliada	1 (12,5)
Sociedade Médica	1 (12,5)



Pessoa física	6 (75)
Paciente	1 (12,5)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	0 (0)
Profissional de saúde	5 (62,5)
Interessado no tema	0 (0)
Sexo	
Feminino	4 (67)
Masculino	2 (33)
Identidade de gênero	
Mulher Transexual	0 (0)
Mulher CIS	4 (67)
Homem Transexual	0 (0)
Homem CIS	2 (33)
Travesti/ Mulher Travesti	0 (0)
Outra	0 (0)
Orientação sexual	
Bissexual	0 (0)
Heterossexual	6 (100)
Homossexual (lésbica / gay)	0 (0)
Outra	0 (0)
Cor ou Etnia	
Amarelo	0 (0)
Branco	4 (67)
Indígena	0 (0)
Pardo	2 (33)
Preto	0 (0)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0)
18 a 24 anos	0 (0)
25 a 39 anos	4 (67)
40 a 59 anos	2 (33)
60 anos ou mais	0 (0)
Como ficou sabendo da Consulta Pública	
Amigos, colegas ou profissionais de trabalho	2 (25)
Associação / entidade de classe	1 (13)
Diário Oficial da União	0 (0)
E-mail	3 (38)
Site da CONITEC	1 (13)
Redes sociais	1 (13)
Outros	0 (0)
Regiões Brasileiras	
Norte	0 (0)
Nordeste	0 (0)
Sul	2 (25)
Sudeste	6 (75)
Centro-oeste	0 (0)



Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC

Foram recebidos quatro formulários técnico-científicos concordantes e quatro discordantes com relação a recomendação preliminar da CONITEC contra a incorporação da vareniclina no SUS para tratamento da dependência à nicotina.

Evidência clínica

Dois relatórios técnicos elaborados pela AMB (68) e pelo fabricante da tecnologia (69) foram recebidos como contribuições técnico-científicas discordantes da recomendação preliminar.

No relatório apresentado pela AMB foram incluídas 22 publicações científicas, dentre relatórios, monografias, diretrizes clínicas, RS e estudos de custo-efetividade. Os estudos apresentados, dentre eles, uma RS da Cochrane (16) incluída neste documento, mostraram evidências da superioridade da vareniclina para o tratamento da dependência à nicotina quando comparada a bupropiona e a TRN isolada. Entretanto, não existiam dados de comparação direta com a combinação de duas TRN (forma rápida e lenta de liberação de nicotina). Além disso, os resultados apresentados no *Guideline: Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update* (70) utilizados para embasar a discussão, não demonstraram a superioridade da vareniclina (dosagem de 1 mg/dia: OR 2,1; IC 95% 1,5-3,0 e dosagem de 2 mg/dia: OR 3,1; IC 95% 2,5-3,8) com relação a combinação de TRN (adesivo mais goma ou spray: OR 3,6; IC 95% 2,5-5,2 e adesivo mais inalador: OR 2,2; IC 95% 1,3-3,6) quando ambas foram comparadas ao placebo.

Os estudos de custo-efetividade citados no relatório da AMB apresentaram a vareniclina como opção mais custo efetiva quando comparada a bupropiona e a TRN isolada. Novamente, não foram apresentadas evidências de comparação com a combinação de TRN. Cabe salientar, que os custos das doenças tabaco relacionadas também foram considerados na avaliação econômica deste relatório técnico apresentado a CONITEC.

No relatório enviado pela empresa fabricante não foram apresentados dados de eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário relacionados à população considerada neste relatório (dependentes de nicotina em geral). Optaram por fazer um recorte populacional para tabagistas portadores de DPOC e doenças cardiovasculares (DCV). Essa proposta de recorte populacional foi anteriormente apresentada à CONITEC com decisão de não



incorporação (71). Além disso, não correspondeu às especificações da pergunta de pesquisa orientadora deste relatório (Quadro 1).

A empresa fabricante da tecnologia apresentou quatro estudos sobre a eficácia da vareniclina no tratamento de tabagistas adultos portadores de DPOC e DCV (72, 73, 75, 76).

Jiménez-Ruiz et al., 2012 (72) avaliaram a eficácia dos tratamentos farmacológicos para a cessação em tabagistas com DPOC grave ou muito grave, e observaram que comparada a bupropiona, a vareniclina mostrou-se igualmente eficaz. No estudo que avaliou cessação do tabagismo em pacientes internados por DPOC, Melzer et al., 2012 (73) verificaram que com relação a efetividade comparada entre os medicamentos, os pacientes tratados com vareniclina demonstraram maiores chances de cessação do tabagismo em comparação a monoterapia com adesivo de nicotina. Entretanto, uma RS publicada pela Cochrane (74) que avaliou a efetividade de intervenções comportamentais e/ou farmacológica para cessação do tabagismo em pacientes com DPOC concluiu que: a combinação de tratamento comportamental e farmacoterapia é eficaz em ajudar os fumantes com DPOC a parar de fumar; e não há evidências convincentes, até o momento, para a preferência por qualquer forma particular de tratamento comportamental ou farmacológico.

No ECR realizado por Jennings et al., 2014 (75) foi avaliada a eficácia de um programa cardiológico preventivo, associado opcionalmente ao uso de vareniclina, para tratamento da dependência à nicotina em tabagistas com DCV. Esse programa preventivo consistiu em mudanças comportamentais como: prática de atividade física, dieta, perda de peso, diminuição de IMC e medidas corporais. Ou seja, além da intervenção ser ampla e não apenas tratamento para tabagismo, não houve grupo de comparação com outra farmacoterapia para cessação. Na RS e metanálise em rede realizada por Suissa et al., 2017 (76) em tabagistas com DCV, os achados foram insuficientes para demonstrar que uma terapia foi superior à outra, pois os intervalos de confiança eram muito amplos. Além disso, o comparador utilizado foi placebo/ cuidados usuais. Ou seja, não houve comparação das terapias farmacológicas e comportamentais com a combinação de TRN.

8.2 Contribuições sobre experiência ou opinião

Foram recebidas 39 contribuições de experiência ou opinião sobre a incorporação do tartarato de vareniclina para a cessação do tabagismo, todas de pessoas físicas.



Perfil dos participantes

As contribuições sobre experiência ou opinião foram enviadas em sua maioria por pacientes, predominantemente do sexo feminino, cisgêneros, heterossexuais, na faixa etária de 40 a 59 anos, autodeclarados brancos e provenientes da região sudeste do país (Tabela 24).

Tabela 24 – Contribuições de experiência ou opinião da Consulta Pública Nº 31/2019.

Característica	Número absoluto (%)
Pessoa física	39 (100)
Paciente	28 (72)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	0 (0)
Profissional de saúde	8 (21)
Interessado no tema	3 (8)
Sexo	
Feminino	26 (67)
Masculino	13 (33)
Identidade de gênero	
Mulher Transexual	0 (0)
Mulher CIS	25 (64)
Homem Transexual	0 (0)
Homem CIS	12 (31)
Travesti/ Mulher Travesti	0 (0)
Outra	2 (5)
Orientação sexual	
Bissexual	0 (0)
Heterossexual	38 (97,4)
Homossexual (lésbica / gay)	1 (2,6)
Outra	0 (0)
Cor ou Etnia	
Amarelo	2 (5)
Branco	34 (87)
Indígena	0 (0)
Pardo	3 (8)
Preto	0 (0)
Faixa etária	
Menor de 18 anos	0 (0)
18 a 24 anos	1 (3)
25 a 39 anos	8 (21)
40 a 59 anos	20 (51)
60 anos ou mais	10 (26)
Como ficou sabendo da Consulta Pública	
Amigos, colegas ou profissionais de trabalho	14 (36)
Associação / entidade de classe	1 (3)
Diário Oficial da União	0 (0)



E-mail	5 (13)
Site da CONITEC	0 (0)
Redes sociais	3 (8)
Outros	16 (41)
Regiões Brasileiras	
Norte	0 (0)
Nordeste	0 (0)
Sul	4 (10)
Sudeste	34 (87)
Centro-oeste	1 (3)

Avaliação geral da recomendação preliminar da CONITEC

A maioria dos participantes da consulta pública por meio do formulário sobre experiência e opinião discordaram da recomendação preliminar da CONITEC contra a incorporação da vareniclina para a cessação do tabagismo (n= 29, 75%). Dez participantes (25%) apontaram concordância total e/ou parcial com a recomendação preliminar. Contudo, esses participantes apresentaram argumentos discordando. Assim, o resultado corrigido foi de quatro (10,3%) opiniões concordantes com a recomendação e trinta e cinco (89,7%) discordantes da recomendação preliminar da CONITEC para não incorporação.

Experiências pessoais e contribuições

Dos indivíduos que contribuíram, grande parte se identificou como paciente que já possui acesso ao medicamento por meios próprios. Dentre os que relataram experiência com a vareniclina, apontaram como efeitos positivos: diminuição da vontade de fumar, da fissura/ compulsão e da irritabilidade. Destacaram como pontos negativos: náuseas, dor de cabeça, boca seca e constipação intestinal.

Os participantes que afirmaram terem utilizado previamente outros medicamentos para tratar a dependência à nicotina apresentaram relatos de melhores resultados com a utilização da vareniclina, de acordo com trechos reproduzidos a seguir:

“Fui fumante durante 40 anos tendo tentado todos os tratamentos existentes, muitos deles mais de uma vez. Adesivos, gomas e outros métodos de substituição de nicotina. Somente tive sucesso usando a vareniclina.” (paciente, sexo masculino, 57 anos, região Sudeste)



“Como paciente, tenho experiência para saber que não tem comparação do adesivo de nicotina e o remédio Champix, que foi a razão de ter conseguido deixar de fumar. Sem o remédio fica muito difícil.” (paciente, sexo feminino, 58 anos, região Sudeste)

Alguns participantes basearam seus argumentos a favor da incorporação da vareniclina com base no direito constitucional à saúde, interpretado como obrigação do ente público em fornecer acesso a todos os medicamentos disponíveis, como os exemplos dos relatos abaixo:

“Todos os meios devem estar disponíveis.” (paciente, sexo feminino, 73 anos, região Sudeste)

“As pessoas mais carentes deveriam ter acesso ao medicamento, já que em poucas semanas já desaparece a “fissura” de fumar.” (paciente, sexo feminino, 53 anos, região Sudeste)

“... Todas as pessoas têm direito a ter esse tipo de tratamento eficaz ao tabagismo. ” (interessado no tema, sexo feminino, 54 anos, região Sudeste)

“O remédio é eficiente, tira a vontade de fumar facilitando muito a descontinuação do hábito. Com ele não existe a fissura. Com certeza a decisão foi contrária devido ao custo.” (paciente, sexo feminino, 54 anos, região Sudeste)

Experiência como profissional de saúde

Os profissionais de saúde com experiência de uso da vareniclina e demais tratamentos para a dependência à nicotina, reconheceram a efetividade de todos as opções disponíveis.



Contudo, ressaltaram maior eficácia da vareniclina baseada em suas práticas clínicas. Abaixo são reproduzidos exemplos de suas contribuições.

“A Vareniclina é o medicamento mais eficaz que temos no momento. Os custos da sua inclusão podem parecer altos, mas devemos lembrar que os custos com as doenças tabaco relacionadas são infinitamente maiores e também pode-se levar em consideração que nem todos os pacientes terão essa medicação como a primeira escolha e que critérios podem ser criados a fim de selecionar melhor o seu uso e conseqüentemente os gastos com tal aquisição. Terapia Cognitivo Comportamental é o eixo do tratamento do paciente tabagista, Terapia de Reposição de Nicotina (TRN) uma ótima opção quando o paciente tem contra indicação a bupropiona e para paciente que deseja parada abrupta. Bupropiona possui ação antidepressiva e pode ser usada nos casos onde a TRN exclusiva teve falha. Vareniclina é ótima opção nos casos onde há contraindicação de Bupropiona e a TRN não foi suficiente.” (profissional de saúde, sexo feminino, 48 anos, região Centro-oeste)

“Sou médica, faço tratamento de pacientes tabagistas em ambulatório específico e noto grande efetividade do uso da vareniclina. Adesivos de nicotina, vareniclina, bupropiona, gomas e pastilhas de nicotina, todos são úteis no tratamento de tabagismo de acordo com o perfil do paciente e resposta terapêutica, todos podem ter efeitos colaterais, porem ocorrem na minoria dos pacientes.” (profissional de saúde, sexo feminino, 39 anos, região Sudeste)

8.3 Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública, o Plenário considerou que não foram adicionadas novas informações ou evidências científicas sobre eficácia e segurança da vareniclina para cessação do tabagismo. Apesar de sua superioridade em relação a TRN isolada e a bupropiona, não há evidência, até o momento, de que a eficácia da vareniclina para a cessação do tabagismo, é superior quando comparada a combinação de



duas TRN (forma rápida e lenta de liberação de nicotina). Portanto, o plenário da CONITEC entendeu que não houve argumentação que justificasse alteração da recomendação preliminar.

9. DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 79ª reunião ordinária, realizada no dia 03 de julho de 2019, deliberaram por recomendar a não incorporação no SUS do tartarato de vareniclina (Champix®) para o tratamento do tabagismo.

Foi assinado o Registro de Deliberação nº 457/2019.

10. DECISÃO

PORTARIA Nº 41, DE 24 DE JULHO DE 2019

Torna pública a decisão de não incorporar a vareniclina para a cessação do tabagismo no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

A SECRETÁRIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE - SUBSTITUTA, DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Não incorporar a vareniclina para a cessação do tabagismo no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º A matéria poderá ser submetida a novo processo de avaliação pela Conitec caso sejam apresentados fatos novos que possam alterar o resultado da análise efetuada.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

VANIA CRISTINA CANUTO SANTOS



11. REFERÊNCIAS

1. Instituto Nacional do Câncer José Alencar Gomes da Silva. Comissão Nacional para Implementação da Convenção-Quadro para controle do Tabaco. Política Nacional de Controle do Tabaco. Rio de Janeiro; 2014.
2. BRASIL. Ministério da Saúde. PORTARIA No 761, DE 21 DE JUNHO DE 2016. Brasília, DF; 2016 p. 7.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas : elaboração de pareceres técnico-científicos. 4. edição. Brasília: Ministério da Saúde; 2014. 80 p.
4. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking — 50 Years of Progress A Report of the Surgeon General The Health Consequences of Smoking — 50 Years of Progress A Report of the Surgeon General. Atlanta; 2014.
5. BRASIL. Ministério da Saúde. Vigitel Brasil 2017: 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 b. 1. edição. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2018. 130 p.
6. Fagerström K, Balfour DJK. Neuropharmacology and potential efficacy of new treatments for tobacco dependence. *Expert Opin Investig Drugs*. 2005;15(2):107–16.
7. Hogg RC, Bertrand D. Partial agonists as therapeutic agents at neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Biochem Pharmacol*. 2007;73:459–68.
8. Coe JW, Brooks PR, Vetelino MG, Wirtz MC, Arnold EP, Huang J, et al. Varenicline : An alpha4Beta2 Nicotinic Receptor Partial Agonist for Smoking Cessation. *J Med Chem*. 2005;48:3474–7.
9. Mihalak KB, Carroll FI, Luetje CW. Varenicline Is a Partial Agonist at 4alphaBeta2 and a Full Agonist at alpha 7 Neuronal Nicotinic Receptors. *Mol Pharmacol*. 2006;70(3):801–5.
10. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approved Drug Products [Internet]. Drugs@FDA. 2018 [cited 2018 Jul 12]. Available from: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=021928>
11. European Medicines Agency. Find a medicine [Internet]. 2018 [cited 2018 Jul 12]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000699/human_med_000696.jsp&mid=WC0b01ac058001d124
12. ANVISA. Consulta de produtos [Internet]. [cited 2018 Jul 12]. Available from: <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?nomeProduto=Champix®>
13. BRASIL. BPS - Banco de Preços em Saúde [Internet]. 2018 [cited 2016 Aug 16]. Available from: <http://aplicacao.saude.gov.br/bps/login.jsf>
14. BRASIL. Camara de Regulação do mercado de medicamentos [Internet]. Tabela de preços da CMED. 2017. Disponível em: portal.anvisa.gov.br/cmed
15. Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation : an overview and network meta-analysis (Review). *Chochrane Database of Systematic Reviews*. 2013.
16. Cahill K, Kh T, Tr F, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation (Review). *Chochrane Database of Systematic Reviews*. 2016.
17. BRASIL. Ministério da Saúde. ROBIS – Risk of Bias in Systematic Reviews: ferramenta para avaliar o risco de viés em revisões sistemáticas: orientações de uso. 1. edição. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2017. 52 p.



18. BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema GRADE – Manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2014. 72 p.
19. Sandoya DE, Zabert G, Bianco E, Ruiz CJ. Efectos cardiovasculares de la vareniclina : revisión sistemática y metaanálisis. *Revista Uruguaya Cardiol.* 2011;26(3):244–9.
20. Prochaska JJ, Hilton JF. Risk of cardiovascular serious adverse events associated with varenicline use for tobacco cessation : systematic review and meta-analysis. *Br Med J.* 2012;2856(May):1–11.
21. Singh S, Loke Y, Spangler J, Furberg C. Risk of serious adverse cardiovascular events associated with varenicline: a systematic review and meta-analysis. *Can Med Assoc J.* 2011;183(12):1359–66.
22. Sterling LH, Windle SB, Filion KB, Touma L, Eisenberg MJ. Varenicline and Adverse Cardiovascular Events : A Systematic Review. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(2):1–11.
23. Huang Y, Li W, Yang L, Jiang Y, Wu Y. Long-term efficacy and safety of varenicline for smoking cessation: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Public Health (Bangkok).* 2012;20(4):355–65.
24. Leung LK, Patafio FM, Rosser WW. Gastrointestinal adverse effects of varenicline at maintenance dose : a meta-analysis. *BMC Clin Pharmacol.* 2011;11(15):1–8.
25. Thomas KH, Martin RM, Knipe DW, Higgins JPT, Gunnell D. Risk of neuropsychiatric adverse events associated with varenicline : systematic review and meta-analysis. *Br Med J.* 2015;7–9.
26. Aubin H, Bobak A, Britton JR, Oncken C, Jr CBB, Gong J, et al. Varenicline versus transdermal nicotine patch for smoking cessation : results from a randomised open- label trial. *Thorax.* 2008;63:717–24.
27. Gonzales D, Rennard SI, Nides M, Oncken C, Azoulay S, Billing CB, et al. Varenicline, an alpha4Beta2 Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Sustained-Release Bupropion and Placebo for Smoking Cessation. *J Am Medical Assoc.* 2006;296(1):47–55.
28. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al. Efficacy of Varenicline, an $\alpha_4\beta_2$ Nicotinic Acetylcholine Receptor Partial Agonist, vs Placebo or Sustained-Release Bupropion for Smoking Cessation. *JAMA.* 2006;296(1):56–63.
29. Nides M, Oncken C, Gonzales D, Rennard S, Watsky E, Anziano R, et al. Smoking Cessation With Varenicline, a Selective alpha4Beta2 Nicotinic Receptor Partial Agonist. *J Am Med Assoc.* 2015;166:1561–8.
30. Cinciripini PM, Hecht SS, Henningfield JE, Manley MW, Kramer BS. Tobacco addiction: implications for treatment and cancer prevention. *J Natl Cancer Inst [Internet].* 1997 Dec 17 [cited 2018 Apr 27];89(24):1852–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9414173>
31. Anthenelli RM, Benowitz NL, West R, Aubin LS, 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 , randomised , placebo-controlled clinical trial. *Lancet [Internet].* 2016;387(10037):2507–20. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30272-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30272-0)
32. BRASIL. Ministério da Saúde. Pesquisa Nacional de Saúde 2013 [Internet]. Pesquisa Nacional de Saúde 2013 - Microdados. 2013 [cited 2018 Jun 12]. Disponível em: https://ww2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/pns/2013_vol3/default_microdados.shtm
33. BRASIL - Ministerio da Saúde. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Diretriz de Avaliação Econômica [Internet]. Brasília; 2014 [cited 2015 Sep 23]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_metodologicas_diretriz_avaliaca



- o_economica.pdf
34. BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas dependência à nicotina. Rio de Janeiro; 2016.
 35. ASCEF BDO. QUALIDADE DE VIDA RELACIONADA À SAÚDE E SEUS FATORES ASSOCIADOS: UMA ANÁLISE DOS USUÁRIOS DA ATENÇÃO BÁSICA À SAÚDE NO BRASIL. UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS; 2015.
 36. Howard P, Knight C, Boler A, Baker C. Cost-utility analysis of varenicline versus existing smoking cessation strategies using the BENESCO simulation model: Application to a population of US adult smokers. *Pharmacoeconomics*. 2008;26(6):497–511.
 37. Wartburg M Von, Raymond V, Paradis PE. The long-term cost-effectiveness of varenicline (12-week standard course and 12 + 12-week extended course) vs . other smoking cessation strategies in Canada.:639–46.
 38. Annemans L, Nackaerts K, Bartsch P, Prignot J, Marbaix S. Cost Effectiveness of Varenicline in Belgium , Compared with Bupropion , Nicotine Replacement Therapy , Brief Counselling and Unaided Smoking Cessation. 2009;29(10):655–65.
 39. Hoogendoorn M, Welsing P, Rutten-van Mólken MPMH. Cost-effectiveness of varenicline compared with bupropion, NRT, and nortriptyline for smoking cessation in the Netherlands. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2008;24(1):51–61. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1185/030079908X242917>
 40. Igarashi A, Takuma H, Fukuda T, Tsutani K. Cost-Utility Analysis of Varenicline , an Oral Smoking-Cessation Drug , in Japan. 2009;27(3):247–61.
 41. Knight C, Howard P, Baker CL, Marton JP. The Cost-Effectiveness of an Extended Course (12 + 12 Weeks) of Varenicline Compared with Other Available Smoking Cessation Strategies in the United States : An Extension and Update to the BENESCO Model. 2010;13(2):10–5.
 42. Wetter DW, Cofta-Gunn L, Fouladi RT, Cinciripini PM, Sui D, Gritz ER. Late relapse/sustained abstinence among former smokers: a longitudinal study. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2004 Dec [cited 2018 Dec 11];39(6):1156–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15539050>
 43. Krall EA, Garvey AJ, Garcia RI. Smoking relapse after 2 years of abstinence: findings from the VA Normative Aging Study. *Nicotine Tob Res* [Internet]. 2002 Feb 1 [cited 2018 Dec 11];4(1):95–100. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11906685>
 44. Miravittles M. Avaliação econômica da doença pulmonar obstrutiva crônica e de suas agudizações . Aplicação na América Latina. (93):274–85.
 45. Thun M, Carte B, Feskanich D, Freedman ND, Ph D, Prentice R, et al. 50-Year Trends in Smoking-Related Mortality in the United States. *new*. 2013;368:351–64.
 46. Thun M, Apicella LF, Henley SJ, Mortal- S. Smoking vs Other Risk Factors as the Cause of Smoking-Attributable Deaths Confounding in the Courtroom. 2000;284(6).
 47. Baker T, Piper M, Stein J, Smith S, Bolt D, Fiore M. The Effects of the Nicotine Patch vs. Varenicline vs. Combination Nicotine Replacement Therapy on Smoking Cessation at 26 Weeks: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2016;315(4):371–9.
 48. Jr H, Lf S, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation (Review). The Cochrane Collaboration. Vermont; 2014.
 49. Salem A, Magno R, Carvalho M, Souza D, Szklo M, Maria T, et al. Understanding the relationship between sales of legal cigarettes and deaths : A case-study in Brazil. *Prev Med (Baltim)* [Internet]. 2017;94:55–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ypmed.2016.11.008>
 50. WHO - World Health Organization. WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking. Geneva; 2015.



51. Cassino C, Ito K, Bader I, Ciotolo C, Thurston G, Reibman J. Cigarette Smoking and Ozone-Associated Emergency Department Use for Asthma by Adults in New York City. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1999 Jun [cited 2019 Jan 25];159(6):1773–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10351917>
52. Neves AC, Fukujima MM, Jesus PA De, Franco CM, Fontes SV. Custos do Paciente com Acidente Vascular Cerebral no Setor de Emergência do Hospital São Paulo. *Rev Neuurociencias*. 2002;10(3):137–40.
53. Reis MF. Análise do custo do tratamento fisioterapêutico de pacientes sequelados por Acidentes Vasculares Cerebrais pelo Sistema Único de Saúde na Cidade de Juiz de Fora, MG. Universidade Federal de Juiz de Fora; 2015.
54. Araújo D, Teich V, Benitez R, Passos F, Cristina S, Martins O. Análise de Custo-Efetividade da Trombólise com Alteplase no Acidente Vascular Cerebral.
55. Ribeiro RA, Mello RGB, Melchior R, Dill JC, Hohmann CB, Lucchese AM, et al. Custo Anual do Manejo da Cardiopatia Isquêmica Crônica no Brasil . Perspectiva Pública e Privada Annual Cost of Ischemic Heart Disease in Brazil . Public and Private Perspective. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(1):3–8.
56. Teich V, Araujo D. Estimativa de Custo da Síndrome Coronariana Aguda no Brasil. *Rev Bras Cardiol*. 2011;24(2):85–94.
57. I REK, Crisóstomo M, li P, Cristina C, Pereira DA. Estimativa dos custos da assistência do câncer de pulmão avançado em hospital público de referência. *Rev Saude Publica*. 2017;51:1–11.
58. Marcia P, Ugá MA. Custo do tratamento de pacientes com histórico de tabagismo em hospital especializado em câncer. *Rev Saude Publica*. 2011;45(3):575–82.
59. Cardoso TDA, Roncada C, Rodrigues E, Pinto LA, Jones MH, Stein RT, et al. Impacto da asma no Brasil : análise longitudinal de dados extraídos de um banco de dados governamental brasileiro. *J Bras Pneumol*. 2017;43(3):163–8.
60. Pichon-Riviere A, Augustovisky F, Garcia-Marti S. Derivation of cost-effectiveness thresholds based on per capita health expenditures and life expectancy , and country-level estimates for 194 countries [Internet]. Buenos Aires; 2016. Available from: <http://www.iecs.org.ar/wp-content/uploads/IECS-TechDoc-16-Pichon-Riviere-et-al-CE-Thresholds-June2016-V2.pdf>
61. Szklo AS, Souza MC De, Szklo M, Almeida LM De. Smokers in Brazil: who are they ? 2016;564–70.
62. 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 (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019.
63. Hughes JR, Stead LF, Hartamnn-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. Antidepressants for smoking cessation (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014.
64. NICE. Varenicline for smoking cessation Technology appraisal guidance. 2007. London: National Institute for Health and Care Excellence. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta123/resources/varenicline-for-smoking-cessation-pdf-82598131665349>
65. SMC. Scottish Medicines Consortium Varenicline 1mg tablets (Champix®). 2007; (336/06):1-7. Available from: https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2470/varenicline_champix_339_06.pdf
66. PBAC. Varenicline, 1mg tablet; Champix®; Pfizer Australia Pty Ltd. Australia: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. 2007.
67. CADTH. Varenicline for Smoking Cessation. 2007. Canada: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Available from:



- <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/Varenicline%20for%20Smoking%20Cessation.pdf>
68. Relatório Técnico Científico: Contribuição da Associação Médica Brasileira (AMB) À CONSULTA PÚBLICA CONITEC Nº 31 (DOU 30/05/2019). Disponível em: http://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/47785/10010606_312361.pdf
 69. Contribuição à Consulta Pública Nº 31, de 28 de maio de 2019. Vareniclina (Champix®) para Cessação do Tabagismo. http://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/47785/10027281_312361.pdf
 70. Fiore MC, Jaén CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz NL, Curry SJ, et al. Clinical practice guideline. Treating tobacco use and dependence: 2008 update [monograph on the internet]. Rockville: US Department of Health and Human Services; 2008.
 71. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. CONITEC. Relatório de recomendação Nº 393/2018. Tartarato de vareniclina para tratamento adjuvante da cessação do tabagismo em pacientes adultos com doença pulmonar obstrutiva crônica ou doenças cardiovasculares. Disponível em: http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Vareniclina_DPOC.pdf
 72. Jiménez-Ruiz CA, Pinedo AR, Guerrero AC, Ulibarri MM, Fernández MC, Gonzalez GL, et al. Characteristics of COPD smokers and effectiveness and safety of smoking cessation medications. *Nicotine & tobacco research*. 2012;14(9):1035–9.
 73. Melzer AC, Feemster LC, Collins MP, Au DH. Utilization and effectiveness of pharmacotherapy for Tobacco use following admission for exacerbation of COPD. *J Hosp Med*. 2016;11(4):257–63.
 74. van Eerd EAM, van der Meer RM, van Schayck OCP, Kotz D. Smoking cessation for people with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016.
 75. Jennings C, Kotseva K, De Bacquer D, Hoes A, De Velasco J, Brusaferrero S, et al. Effectiveness of a preventive cardiology programme for high CVD risk persistent smokers: the EUROACTION PLUS varenicline trial. *Eur Heart J*. 2014;35(21):1411–20.
 76. Suissa K, Larivière J, Eisenberg MK, Eberg M, Gore GC, Grad R, et al. Efficacy and Safety of Smoking Cessation Interventions in Patients With Cardiovascular Disease: A Network Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *American Heart Association*. 2017;10(1):e002458.

12. ANEXOS

Anexo 1 . Termos e estratégias de busca utilizadas, segundo a base de dados consultada.

BASE ELETRÔNICA	ESTRATÉGIA DE BUSCA
Pubmed	<i>((((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] OR relapse[tiab] OR recurrence[mh] OR recurrence[tiab])) AND (therapeutics[mh] OR therapy[sh] OR drug therapy[sh] OR drug*[tiab] OR therap*[tiab] OR treatment*[tiab] OR varenicline[tiab] OR varenicline[mh] OR chantix[tiab] OR champix[tiab] OR nortriptyline[tiab] OR clonidine[tiab] OR nortriptyline[mh] OR clonidine[mh] OR nicotine replacement therap*[tiab] OR NRT[tiab] OR nicotinic agonists[mh] OR nicotinic agonist*[tiab] OR transdermal patch*[mh] OR patch*[tiab] OR lozenge[tiab] OR gum[tiab] OR chewing gum[mh] OR chewing gum[tiab] OR bupropion*[mh] OR bupropion*[tiab] OR zyban[tiab])) AND (counseling[mh] OR counseling[tiab] OR behavior therapy[mh] OR cognitive therapy[mh] OR psychotherapy[mh] OR behav*[tiab] OR cognitiv*[tiab] OR psycho*[tiab])) AND (systematic[sb] AND ((randomized controlled trial [pt] OR</i>



	<p>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]))</p>
Embase	<p>('smoking'/exp OR 'smoking' OR 'behavior, smoking':ti,ab OR 'behaviour, smoking':ti,ab OR 'cigarette':ti,ab OR 'cigarette smoker':ti,ab OR 'cigarette smoking':ti,ab OR 'filter cigarette':ti,ab OR 'reverse smoking':ti,ab OR 'smoker':ti,ab OR 'smoking':ti,ab OR 'smoking behavior':ti,ab OR 'smoking behaviour':ti,ab OR 'smoking, cigarette':ti,ab OR 'tobacco smoking':ti,ab OR 'tobacco'/exp OR 'tobacco' OR 'condensate, tobacco':ti,ab OR 'tobacco':ti,ab OR 'tobacco condensate':ti,ab OR 'tobacco constituent':ti,ab OR 'tobacco product':ti,ab OR 'tobacco products':ti,ab OR 'tobacco smoke condensate':ti,ab OR 'tobacco smoke extract':ti,ab OR 'tobacco smoke residue':ti,ab) AND ('smoking cessation'/exp OR 'smoking cessation' OR 'cessation, smoking':ti,ab OR 'quit smoking':ti,ab OR 'smoking cessation':ti,ab OR 'smoking, stopping':ti,ab OR 'stop smoking':ti,ab OR 'stopping smoking':ti,ab OR 'tobacco use cessation':ti,ab OR 'relapse'/exp OR 'relapse' OR 'relapse':ti,ab OR 'recurrent disease'/exp OR 'recurrent disease' OR 'disease recurrence':ti,ab OR 'recurrence':ti,ab OR 'recurrent disease':ti,ab OR 'relapsing disease':ti,ab OR 'recurrence risk'/exp OR 'recurrence risk' OR 'recurrence rate':ti,ab OR 'recurrence risk':ti,ab OR 'relapse rate':ti,ab OR 'risk, recurrence':ti,ab) AND ('therapy'/exp OR 'therapy' OR 'combination therapy':ti,ab OR 'disease therapy':ti,ab OR 'disease treatment':ti,ab OR 'diseases treatment':ti,ab OR 'disorder treatment':ti,ab OR 'disorders treatment':ti,ab OR 'efficacy, therapeutic':ti,ab OR 'illness treatment':ti,ab OR 'medical therapy':ti,ab OR 'medical treatment':ti,ab OR 'multiple therapy':ti,ab OR 'polytherapy':ti,ab OR 'somatotherapy':ti,ab OR 'therapeutic action':ti,ab OR 'therapeutic efficacy':ti,ab OR 'therapeutic trial':ti,ab OR 'therapeutic trials':ti,ab OR 'therapeutics':ti,ab OR 'therapy':ti,ab OR 'therapy, medical':ti,ab OR 'treatment effectiveness':ti,ab OR 'treatment efficacy':ti,ab OR 'treatment, medical':ti,ab OR 'drug therapy'/exp OR 'drug therapy' OR 'drug therapy':ti,ab OR 'drug treatment':ti,ab OR 'medicament therapy':ti,ab OR 'medicament treatment':ti,ab OR 'medication':ti,ab OR 'medicinal therapy':ti,ab OR 'medicinal treatment':ti,ab OR 'pharmaceutical therapy':ti,ab OR 'pharmaceutical treatment':ti,ab OR 'pharmaco-therapy':ti,ab OR 'pharmaco-treatment':ti,ab OR 'pharmacological therapy':ti,ab OR 'pharmacological treatment':ti,ab OR 'pharmacotherapy':ti,ab OR 'pharmacotreatment':ti,ab OR 'therapeutic uses':ti,ab OR 'therapy, drug':ti,ab OR 'therapy, pharmacological':ti,ab OR 'treatment, drug':ti,ab OR 'treatment, pharmacological':ti,ab OR 'drug'/exp OR 'drug' OR 'drug':ti,ab OR 'drugs':ti,ab OR 'medicament':ti,ab OR 'pharmaceutical preparations':ti,ab OR 'varenicline'/exp OR 'varenicline' OR 'chamxip':ti,ab OR 'chantix':ti,ab OR 'vareniclin':ti,ab OR 'vareniclin tartrat':ti,ab OR 'varenicline':ti,ab OR 'varenicline tartrate':ti,ab OR 'nortriptyline'/exp OR 'nortriptyline' OR 'nortriptylin':ti,ab OR 'nortriptyline':ti,ab OR 'nortriptylin':ti,ab OR 'nortriptyline':ti,ab OR 'clonidine'/exp OR 'clonidine' OR 'clonidin':ti,ab OR 'clonidine':ti,ab OR 'nicotine replacement therapy'/exp OR 'nicotine replacement therapy':ti,ab OR nrt:ti,ab OR 'nicotinic agent'/exp OR 'nicotinic agent' OR 'nicotin agent':ti,ab OR 'nicotinic agent':ti,ab OR 'nicotinic agonist':ti,ab OR 'nicotinic agonists':ti,ab OR 'nicotinic drug':ti,ab OR 'nicotinic receptor agonist':ti,ab OR 'nicotinic receptor stimulating agent':ti,ab OR 'nicotinic receptor stimulator':ti,ab OR 'transdermal patch'/exp OR 'transdermal patch' OR 'patch trans-dermal system':ti,ab OR 'patch transdermal system':ti,ab OR 'skin patch':ti,ab OR 'trans-dermal patch':ti,ab OR 'trans-dermal patches':ti,ab OR 'transdermal drug delivery patch':ti,ab OR 'transdermal drug delivery patches':ti,ab OR 'transdermal drug patch':ti,ab OR 'transdermal drug patches':ti,ab OR 'transdermal patch':ti,ab OR 'transdermal patches':ti,ab OR 'lozenge'/exp OR 'lozenge' OR 'lozenge':ti,ab OR 'lozenges':ti,ab OR 'nicotine gum'/exp OR 'nicotine gum' OR 'chewing gum, nicotine':ti,ab OR 'nicorette':ti,ab OR 'nicotine chewing gum':ti,ab OR 'nicotine gum':ti,ab OR 'tobacco use cessation product':ti,ab OR</p>



	<p>'tobacco use cessation products':ti,ab OR 'amfebutamone'/exp OR 'amfebutamone' OR 'amfebutamone':ti,ab OR 'bupropin':ti,ab OR 'bupropion':ti,ab OR 'bupropion':ti,ab OR 'zyban':ti,ab) AND ('counseling'/exp OR 'counseling' OR 'counseling':ti,ab OR 'counseling':ti,ab OR 'behavior therapy'/exp OR 'behavior therapy' OR 'behavior therapy':ti,ab OR 'behavior treatment':ti,ab OR 'behavioral therapy':ti,ab OR 'behaviour therapy':ti,ab OR 'behaviour treatment':ti,ab OR 'behavioural therapy':ti,ab OR 'therapy, behavior':ti,ab OR 'therapy, behaviour':ti,ab OR 'treatment, behavior':ti,ab OR 'treatment, behaviour':ti,ab OR 'cognitive therapy'/exp OR 'cognitive therapy' OR 'cognitive therapy':ti,ab OR 'psychotherapy'/exp OR 'psychotherapy' OR 'holistic psychotherapy':ti,ab OR 'psychotherapeutic processes':ti,ab OR 'psychotherapy':ti,ab OR 'psychotherapy, multiple':ti,ab) AND ('systematic review'/exp OR 'systematic review') AND ('article'/it OR 'article in press'/it OR 'review'/it OR 'short survey'/it) AND [embase]/lim NOT [medline]/lim</p>
Cochrane	<p>((((cigarette*:ti,ab or smok*:ti,ab or tobacco:ti,ab or [mh "tobacco use cessation"] or [mh "tobacco use cessation products"] or [mh "smoking cessation"])) and (cessation:ti,ab or quit:ti,ab or stop*:ti,ab or relapse:ti,ab or [mh recurrence] or recurrence:ti,ab)) AND ([mh /DT] OR drug*:ti,ab OR pharmaco*:ti,ab OR varenicline:ti,ab OR [mh varenicline] OR chantix:ti,ab OR champix:ti,ab OR nortriptyline:ti,ab OR clonidine:ti,ab OR [mh nortriptyline] OR [mh clonidine] OR "nicotine replacement":ti,ab OR NRT:ti,ab OR [mh "Nicotinic Agonists"] OR Nicotinic Agonist*:ti,ab OR [mh "Transdermal Patch"] OR Patch*:ti,ab OR lozenge:ti,ab OR gum:ti,ab OR [mh "Chewing Gum"] OR [mh bupropion] OR bupropion*:ti,ab OR zyban:ti,ab)) AND ([mh counseling] OR counseling:ti,ab OR [mh "Behavior Therapy"] OR [mh "cognitive Therapy"] OR [mh "Psychotherapy, Group"] OR [mh Psychotherapy] OR Behavior*:ti,ab OR cognitiv*:ti,ab OR Psycho*:ti,ab))</p>
Lilacs	<p>(tw:cigarette* OR tw:smok* OR tw:cigarr* OR tw:tabaco OR tw:tabagis* OR tw:nicotin* OR tw:fumar OR tw:tabaquis* OR tw:tobacco OR mh:"tobacco use cessation" OR mh:"tobacco use cessation products" OR mh:"smoking cessation") AND (tw:cessation or tw:quit or tw:stop* OR tw:relapse OR mh:recurrence OR tw:recurrence OR tw:cessação OR tw:abandon* OR tw:cesación OR tw:parar) AND ((mh:"/drug therapy" OR tw:drug* OR tw:pharmaco* OR tw:medicament* OR tw:farmaco* OR tw:vareniclin* OR mh:varenicline OR tw:chantix OR tw:champix OR tw:nortrip* OR tw:nortriptyline OR tw:clonidin* OR mh:nortriptyline OR mh:clonidine OR tw:"nicotine replacement" OR tw:"Reposição de nicotina" OR tw:NRT OR tw:TRN OR mh:"Nicotinic Agonists" OR tw:Nicotinic Agonist* OR mh:"Transdermal Patch" OR tw:Patch* OR tw:adesivo* OR tw:lozenge OR tw:gum OR tw:goma OR mh:"Chewing Gum" OR mh:bupropion OR tw:bupropion* OR tw:zyban)) AND (mh:counseling OR tw:counseling OR tw:aconselha* OR mh: "Behavior Therapy" OR tw:comportament* OR tw:psico* OR mh:"cognitive Therapy" OR mh:"Psychotherapy, Group" OR mh:Psychotherapy OR tw:Behavior* OR tw:cognitiv* OR tw:Psycho*) AND ((TA:"Cochrane Database Syst Rev" or ((PT:"review" or MH:"review literature as topic" or MH:"meta-analysis as topic" or PT:"meta-analysis" or PT:"consensus development conference" or PT:"practice guideline" or MH:"evidence-based medicine") OR (TW:"revisao sistematica" or TW:"revisoes sistematicas" or TW:"revision sistematica" or TW:"revisiones sistematicas" or TW:"systematic review" or TW:"systematic reviews" OR TI:Metaanal\$ or (TI:Meta TI:analysis) or (TI:Meta TI:analís) or ((tw:systematic\$ or tw:sistemati\$) and ((tw:predetermin\$ or tw:inclus\$ or tw:exclus\$) and tw:criteri\$))) OR ((TI:overview or TI:estudo\$ or TI:estudio\$ or TI:study or TI:revis\$ or TI:review or TI:handsearch or TI:metodolog\$ or TI:pesquisa or TI:busqueda or TI:busca or TI:search) and (TI:systematic\$ or TI:sistemati\$))) AND (((TW:overview\$ or TW:estudo\$ or TW:estudio\$ or TW:study or TW:revis\$ or TW:review or TW:handsearch\$ or TW:metodolog\$ or TW:pesquisa\$ or TW:busqueda\$ or TW:search\$ or TW:"base de dados" or TW:"bases de dados" or TW:"bases de datos" or TW:"base de datos" or TW:database\$ or TW:evidenc\$) and (TW:systematic\$ or TW:sistemati\$)) or TW:Metaanal\$ or (TW:Meta TW:analysis) or (TW:Meta TW:analís) or (TW:Meta TW:analysis))) AND NOT ((PT:letter OR PT:"newspaper article" OR PT:comment) OR (MH:animais OR MH:coelhos OR</p>



	MH:ratos OR MH:camundongos OR MH:primatas OR MH:caes OR MH:gatos OR MH:suinos OR PT:"in vitro"))
PsycInfo	((Title:(tobacco) OR Title:(cigarette*) OR Title:(nicotin*) OR Title:(smok*)) AND (Title:(cessation) OR Title:(quit) OR Title:(stop*)) AND (Title:(drug*) OR Title:(varenicline) OR Title:(chantix) OR Title:(chamfix) OR Title:(nortriptyline) OR Title:(clonidine) OR Title:(nicotine replacement) OR Title:(NRT) OR Title:(Patch*) OR Title:(lozenge) OR Title:(gum) OR Title:(bupropion*) OR Title:(zyban)) AND ((Title:(Psychother*) OR Title:(counseling) OR Title:(Behavior*) OR Title:(cognitiv*) OR Title:(Psycho*)) OR (IndexTermsFilt:(("Tobacco Smoking" OR "Nicotine")) AND IndexTermsFilt:(("Smoking Cessation")) AND IndexTermsFilt:(("Drug Therapy" OR "Nortriptyline" OR "Clonidine")) AND ("Group Psychotherapy" OR "Individual Psychotherapy" OR "Counseling" OR "Group Counseling"))) AND (AnyField:(("Peer Reviewed Journal"))) AND AND ((MethodologyFilt:(("Literature Review")) OR MethodologyFilt:(("Literature Review")))) AND ((Any Field: (review*)) AND Peer-Reviewed Journals only



Anexo 2 . Características das revisões sistemáticas incluídas.

Estudo	Período (data da busca)	Número e tipo de estudos incluídos	Participantes	Intervenções	Características		
					Controles	Desfechos	Subgrupos de Análise
Cahill, 2013 (15)	Novembro de 2012	12 RS de ECR (overview)	Tabagistas adultos. Foram excluídos indivíduos com problemas de saúde mental, usuários de tabaco sem fumaça e gestantes	TRN, antidepressivos e agonistas parciais do receptor de nicotina (vareniclina e citisina), ansiolíticos, tipo de antagonistas seletivos do receptor 1 de canabinóides (rimonabanto), clonidina, lobelina, dianiclina, mecamilamina, nicobrevina, antagonistas opioides, vacinas de nicotina e acetato de prata, isoladas ou em combinação.	Placebo, outros tratamentos farmacológicos ou combinações de tratamentos e cuidados habituais ou padrão.	O desfecho primário foi cessação sustentada por seis meses ou mais. validada bioquimicamente. Segurança: eventos adversos (EA).	TRN Goma x TRN Adesivo combinação de TRN x TRN adesivo combinação de TRN x TRN goma bupropiona x combinação de TRN vareniclina x combinação de TRN
Cahill, 2016 (16)	Maio de 2015, embora tenha incluído alguns estudos publicados posteriormente (em 2016)	44 ECR	Tabagistas adultos. Estudos com usuários de tabaco sem fumaça não foram incluídos nesta revisão	Agonistas parciais do receptor de nicotina, incluindo vareniclina e citisina	Placebo, bupropiona, TRN	O desfecho primário foi abstinência por no mínimo seis meses. Foram utilizadas taxas sustentadas de cessação em vez prevalência pontual e preferencialmente medidas bioquímicas de cessação. Foram registrados todos os eventos adversos ao tratamento.	vareniclina X Placebo: Abstinência em 24 meses; Abstinência em 6 meses; Abstinência de uso a longo prazo (até 52 semanas)



Anexo 3 . Estratégia de busca adicional específica para eventos adversos, segundo a base de dados consultada.

BASE ELETRÔNICA	ESTRATÉGIA DE BUSCA
Pubmed	<p>(((((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] OR relapse[tiab] OR recurrence[mh] OR recurrence[tiab])) AND (therapeutics[mh] OR therapy[sh] OR drug therapy[sh] OR drug*[tiab] OR therap*[tiab] OR treatment*[tiab] OR counseling[mh] OR counseling[tiab] OR varenicline[tiab] OR varenicline[mh] OR chantix[tiab] OR champix[tiab] OR nortriptyline[tiab] OR clonidine[tiab] OR nortriptyline[mh] OR clonidine[mh] OR nicotine replacement therap*[tiab] OR NRT[tiab] OR nicotinic agonists[mh] OR nicotinic agonist*[tiab] OR transdermal patch*[mh] OR patch*[tiab] OR lozenge[tiab] OR gum[tiab] OR chewing gum[mh] OR chewing gum[tiab] OR bupropion*[mh] OR bupropion*[tiab] OR zyban[tiab])) AND (Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions[mh] OR contraindications[tiab] OR side effects[tiab] OR adverse effects[sh] OR adverse effect*[tiab] OR adverse event*[tiab] OR collateral effect*[tiab])) AND systematic[sb] 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])))</p>
	<p>('smoking'/exp OR 'behavior, smoking':ti,ab OR 'behaviour, smoking':ti,ab OR 'cigarette':ti,ab OR 'cigarette smoker':ti,ab OR 'cigarette smoking':ti,ab OR 'filter cigarette':ti,ab OR 'reverse smoking':ti,ab OR 'smoker':ti,ab OR 'smoking':ti,ab OR 'smoking behavior':ti,ab OR 'smoking behaviour':ti,ab OR 'smoking, cigarette':ti,ab OR 'tobacco smoking':ti,ab OR 'tobacco'/exp OR 'condensate, tobacco':ti,ab OR 'tobacco':ti,ab OR 'tobacco condensate':ti,ab OR 'tobacco constituent':ti,ab OR 'tobacco product':ti,ab OR 'tobacco products':ti,ab OR 'tobacco smoke condensate':ti,ab OR 'tobacco smoke extract':ti,ab OR 'tobacco smoke residue':ti,ab) AND ('smoking cessation'/exp OR 'cessation, smoking':ti,ab OR 'quit smoking':ti,ab OR 'smoking cessation':ti,ab OR 'smoking, stopping':ti,ab OR 'stop smoking':ti,ab OR 'stopping smoking':ti,ab OR 'tobacco use cessation':ti,ab OR 'relapse'/exp OR 'relapse':ti,ab OR 'recurrent disease'/exp OR 'disease recurrence':ti,ab OR 'recurrence':ti,ab OR 'recurrent disease':ti,ab OR 'relapsing disease':ti,ab OR 'recurrence risk'/exp OR 'recurrence rate':ti,ab OR 'recurrence risk':ti,ab OR 'relapse rate':ti,ab OR 'risk, recurrence':ti,ab) AND ('therapy'/exp OR 'combination therapy':ti,ab OR 'disease therapy':ti,ab OR 'disease treatment':ti,ab OR 'diseases treatment':ti,ab OR 'disorder treatment':ti,ab OR 'disorders treatment':ti,ab OR 'efficacy, therapeutic':ti,ab OR 'illness treatment':ti,ab OR 'medical therapy':ti,ab OR 'medical treatment':ti,ab OR 'multiple therapy':ti,ab OR 'polytherapy':ti,ab OR 'somatotherapy':ti,ab OR 'therapeutic action':ti,ab OR 'therapeutic efficacy':ti,ab OR 'therapeutic trial':ti,ab OR 'therapeutic trials':ti,ab OR 'therapeutics':ti,ab OR 'therapy':ti,ab OR 'therapy, medical':ti,ab OR 'treatment effectiveness':ti,ab OR 'treatment efficacy':ti,ab OR 'treatment, medical':ti,ab OR 'drug therapy'/exp OR 'drug therapy':ti,ab OR 'drug treatment':ti,ab OR 'medicament therapy':ti,ab OR 'medicament treatment':ti,ab OR 'medication':ti,ab OR 'medicinal therapy':ti,ab OR 'medicinal treatment':ti,ab OR 'pharmaceutical therapy':ti,ab OR 'pharmaceutical treatment':ti,ab OR 'pharmaco-therapy':ti,ab OR 'pharmaco-treatment':ti,ab OR 'pharmacological therapy':ti,ab OR 'pharmacological treatment':ti,ab OR 'pharmacotherapy':ti,ab OR 'pharmacotreatment':ti,ab OR 'therapeutic uses':ti,ab OR 'therapy, drug':ti,ab OR 'therapy, pharmacological':ti,ab OR</p>



Embase	'treatment, drug':ti,ab OR 'treatment, pharmacological':ti,ab OR 'drug'/exp OR 'drug':ti,ab OR 'drugs':ti,ab OR 'medicament':ti,ab OR 'pharmaceutical preparations':ti,ab OR 'varenicline'/exp OR 'chamipix':ti,ab OR 'chantix':ti,ab OR 'vareniclin':ti,ab OR 'vareniclin tartrat':ti,ab OR 'varenicline':ti,ab OR 'varenicline tartrate':ti,ab OR 'nortriptyline'/exp OR 'nortriptylin':ti,ab OR 'nortriptyline':ti,ab OR 'nortriptylin':ti,ab OR 'nortriptyline':ti,ab OR 'nortriptyline':ti,ab OR 'clonidine'/exp OR 'clonidin':ti,ab OR 'clonidine':ti,ab OR 'nicotine replacement therapy'/exp OR 'nicotine replacement therapy':ti,ab OR nrt:ti,ab OR 'nicotinic agent'/exp OR 'nicotin agent':ti,ab OR 'nicotinic agent':ti,ab OR 'nicotinic agonist':ti,ab OR 'nicotinic agonists':ti,ab OR 'nicotinic drug':ti,ab OR 'nicotinic receptor agonist':ti,ab OR 'nicotinic receptor stimulating agent':ti,ab OR 'nicotinic receptor stimulator':ti,ab OR 'transdermal patch'/exp OR 'patch trans-dermal system':ti,ab OR 'patch transdermal system':ti,ab OR 'skin patch':ti,ab OR 'trans-dermal patch':ti,ab OR 'trans-dermal patches':ti,ab OR 'transdermal drug delivery patch':ti,ab OR 'transdermal drug delivery patches':ti,ab OR 'transdermal drug patch':ti,ab OR 'transdermal drug patches':ti,ab OR 'transdermal patch':ti,ab OR 'transdermal patches':ti,ab OR 'lozenge'/exp OR 'lozenge':ti,ab OR 'lozenges':ti,ab OR 'nicotine gum'/exp OR 'chewing gum, nicotine':ti,ab OR 'nicorette':ti,ab OR 'nicotine chewing gum':ti,ab OR 'nicotine gum':ti,ab OR 'tobacco use cessation product':ti,ab OR 'tobacco use cessation products':ti,ab OR 'amfebutamone'/exp OR 'amfebutamone':ti,ab OR 'bupropin':ti,ab OR 'bupropion':ti,ab OR 'bupropion':ti,ab OR 'zyban':ti,ab) AND ('adverse drug reaction'/exp OR 'adverse drug effect':ti,ab OR 'adverse drug event':ti,ab OR 'adverse drug reaction':ti,ab OR 'adverse effect':ti,ab OR 'adverse reaction':ti,ab OR 'adverse reaction, drug':ti,ab OR 'drug adverse effect':ti,ab OR 'drug adverse reaction':ti,ab OR 'drug reaction, adverse':ti,ab OR 'drug side effect':ti,ab OR 'drug-related side effects and adverse reactions':ti,ab OR 'long term adverse effects':ti,ab OR 'metabolic side effects of drugs and substances':ti,ab OR 'collateral effects':ti,ab OR 'contraindications'/exp OR 'contraindications':ti,ab) AND ('systematic review'/exp OR 'review, systematic' OR 'systematic review' OR 'meta analysis'/exp OR 'analysis, meta' OR 'meta analysis' OR 'meta-analysis' OR 'metaanalysis') AND [embase]/lim NOT [medline]/lim
Cochrane	(cigarette*:ti,ab or smok*:ti,ab or tobacco:ti,ab or [mh "tobacco use cessation"] or [mh "tobacco use cessation products"] or [mh "smoking cessation"]) and (cessation:ti,ab or quit:ti,ab or stop*:ti,ab) and ((drug*:ti,ab or varenicline:ti,ab or [mh varenicline] or chantix:ti,ab or chamipix:ti,ab or nortriptyline:ti,ab or clonidine:ti,ab or [mh nortriptyline] or [mh clonidine] or "nicotine replacement":ti,ab or NRT:ti,ab or [mh "Nicotinic Agonists"] or Nicotinic Agonist*:ti,ab or [mh "Transdermal Patch"] or Patch*:ti,ab or lozenge:ti,ab or gum:ti,ab or [mh "Chewing Gum"] or [mh bupropion] or bupropion*:ti,ab or zyban:ti,ab) and ([mh /AE] or [mh "Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions"]) or contraindication*:ti,ab or side effect*:ti,ab or adverse:ti,ab or [mh /CT]))
	((mh:Tabagismo OR tw:Tabagis* OR tw:Tobacco OR tw:tabaco OR tw:Tabaquis* OR tw:cigarette* OR tw:smok* OR tw:fumar OR tw:cigarr* OR tw:nicotin* OR mh:"Abandono do Uso de Tabaco" OR mh:"Hábito de Fumar" OR mh:"Produtos do Tabaco") AND (tw:cessação OR tw:abandon* OR tw:cessation OR tw:cesación OR tw:quit OR tw:parar)) AND (tw:drug* OR tw:medicament* OR tw:farmaco* OR tw:vareniclin* OR mh:varenicline OR tw:chantix OR tw:chamipix OR tw:nortrip* OR tw:clonidin* OR mh:nortriptyline OR mh:clonidine OR tw:"nicotine replacement" OR tw:NRT OR tw:TRN OR tw:"Reposição de nicotina" OR mh:"Nicotinic Agonists" OR mh:"Transdermal Patch" OR tw:Patch* OR tw:adesivo* OR tw:lozenge OR tw:gum OR tw:goma OR mh:"Chewing Gum" OR mh:bupropion OR tw:bupropion* OR tw:zyban) AND (mh:"Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions" OR tw:contraindications OR tw:contraindica* OR tw:"side effects" OR mh:"adverse effects" OR tw:"efeitos adversos" OR tw:adverse OR tw:adverso* OR tw:collateral effect* OR tw:colater*) AND ((TA:"Cochrane Database Syst Rev" or (((PT:"review" or MH:"review literature as topic" or MH:"meta-analysis as topic" or PT:"meta analysis" or PT:"consensus



Lilacs	development conference" or PT:"practice guideline" or MH:"evidence-based medicine") OR (TW:"revisao sistematica" or TW:"revisoes sistematicas" or TW:"revision sistematica" or TW:"revisoes sistematicas" or TW:"systematic review" or TW:"systematic reviews" OR TI:Metaanal\$ or (TI:Meta TI:analysis) or (TI:Meta TI:analís\$) or ((tw:systematic\$ or tw:sistematici\$) and ((tw:predetermin\$ or tw:inclus\$ or tw:exclus\$) and tw:criteri\$))) OR ((TI:overview or TI:estudo\$ or TI:estudio\$ or TI:study or TI:revis\$ or TI:review or TI:handsearch or TI:metodolog\$ or TI:pesquisa or TI:busqueda or TI:busca or TI:search) and (TI:systematic\$ or TI:sistematici\$))) AND (((TW:overview\$ or TW:estudo\$ or TW:estudio\$ or TW:study or TW:revis\$ or TW:review or TW:handsearch\$ or TW:metodolog\$ or TW:pesquisa\$ or TW:busqueda\$ or TW:search\$ or TW:"base de dados" or TW:"bases de dados" or TW:"bases de datos" or TW:"base de datos" or TW:database\$ or TW:evidenc\$) and (TW:systematic\$ or TW:sistematici\$)) or TW:Metaanal\$ or (TW:Meta TW:analysis) or (TW:Meta TW:analís\$) or (TW:Meta TW:analysis))) AND NOT ((PT:letter OR PT:"newspaper article" OR PT:comment) OR (MH:animais OR MH:coelhos OR MH:ratos OR MH:camundongos OR MH:primatas OR MH:caes OR MH:gatos OR MH:suinos OR PT:"in vitro")))
PsyInfo	Any Field: tobacco OR Any Field: cigarette* OR Any Field: nicotin* OR Any Field: smok* AND Any Field: cessation OR Any Field: quit OR Any Field: stop* AND Any Field: Drug-Related Side Effects AND Any Field: Adverse Reactions OR Any Field: contraindication* OR Any Field: side effect* OR Any Field: adverse effect* OR Any Field: adverse event* OR Any Field: collateral effect* AND Methodology: Literature Review AND Methodology: Systematic Review



Anexo 4 . Avaliação do risco de viés das RS selecionadas da busca adicional específica para eventos adversos pela ROBIS.

Fase 1 - Relevância (opcional)										
	Questão-alvo do estudo	Sandoya, 2011	Singh, 2011	Leung, 2011	Huang, 2012	Prochaska, 2012	Cahill, 2013 *	Thomas, 2015	Sterling, 2016	Cahill, 2016
P	Indivíduos adultos tabagistas da população geral	Tabagistas	Tabagistas	Tabagistas	Tabagistas	Tabagistas	Tabagistas	Tabagistas	Tabagistas	Tabagistas
I	Vareniclina	Vareniclina	Vareniclina	Vareniclina	Vareniclina	Vareniclina	TRN, antidepressivos, agonistas parciais do receptor de nicotina, ansiolíticos	Vareniclina	Vareniclina	Vareniclina e citisina
C	Outras terapias farmacológicas, placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo ou TRN	Placebo	Placebo, outros tratamentos farmacológicos ou combinações de tratamentos e cuidados habituais	Placebo	Placebo ou aconselhamento ou terapia comportamental	Placebo ou bupropiona ou adesivos
O	Segurança (eventos adversos - EA)	EA cardiovascular grave	EA cardiovascular grave	EA gastrointestinal	EA	EA cardiovascular grave	EA e EA graves	EA neuropsiquiátrico	EA cardiovascular grave	EA
	A pergunta abordada pela revisão corresponde à questão alvo? (SIM/NÃO/INCERTO)	SIM	SIM	SIM	INCERTO	SIM	INCERTO	SIM	SIM	INCERTO

*Cahill (2013) avaliou separadamente EA de TRN vs placebo, bupropiona vs placebo e vareniclina vs placebo.

Fase 2 - Identificação dos potenciais riscos de viés durante o processo										
Domínio 1 – Critérios de elegibilidade dos estudos										
	Questões norteadoras (“Sim”, “Provavelmente Sim”, “Provavelmente Não”, “Não” e “Sem informações”)	Sandoya, 2011	Singh, 2011	Leung, 2011	Huang, 2012	Prochaska, 2012	Cahill, 2013 *	Thomas, 2015	Sterling, 2016	Cahill, 2016



1.1 Os objetivos e critérios de elegibilidade foram definidos previamente?	Provavelmente SIM	SIM	SIM	Provavelmente SIM	SIM				
1.2 Os critérios de elegibilidade eram apropriados à pergunta da revisão?	SIM	SIM	Provavelmente NÃO	Provavelmente SIM	Provavelmente SIM	SIM	SIM	Provavelmente SIM	SIM
1.3 Os critérios de elegibilidade foram bem especificados (sem ambiguidade)?	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
1.4 Com relação aos critérios de elegibilidade, as restrições baseadas nas características dos estudos foram apropriadas?	SIM	SIM	SIM	SIM	Provavelmente SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
1.5 Com relação aos critérios de elegibilidade, as restrições baseadas nas fontes de informações foram apropriadas?	SIM	SIM	SIM	SIM	Provavelmente SIM	SIM	SIM	SIM	SIM
Gradação do potencial risco de viés nas especificações dos critérios de elegibilidade do estudo (Baixo, alto ou incerto):	BAIXO	BAIXO	ALTO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO

* Cahill (2013) avaliou separadamente EA de TRN vs placebo, bupropiona vs placebo e vareniclina vs placebo.

Fase 2 - Identificação dos potenciais riscos de viés durante o processo									
Domínio 2 – Identificação e seleção dos estudos									
	Sandoya, 2011	Singh, 2011	Leung, 2011	Huang, 2012	Prochaska, 2012	Cahill, 2013 *	Thomas, 2015	Sterling, 2016	Cahill, 2016
Questões norteadoras (“Sim”, “Provavelmente Sim”, “Provavelmente Não”, “Não” e “Sem informações”)	Provavelmente NÃO	SIM	SIM	SIM	Provavelmente NÃO	Provavelmente NÃO	SIM	Provavelmente SIM	SIM
2.1 A busca incluiu uma variedade suficiente de bases de dados/ fontes eletrônicas para pesquisar artigos publicados e não publicados?	Provavelmente NÃO	SIM	SIM	SIM (SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM
2.2 Além da busca nas bases de dados foram utilizados métodos adicionais para a identificação de artigos relevantes?	Provavelmente SIM	Provavelmente SIM	Provavelmente SIM	SIM	Provavelmente SIM	Provavelmente SIM	SIM	SIM	Provavelmente SIM
2.3 Os termos e a estrutura da estratégia de busca foram adequados para obter o maior número possível de artigos?	Sem informações	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	Provavelmente NÃO	Sem informações
2.4 As restrições baseadas na data, formato de publicação ou idioma foram adequadas?	Sem informações	SIM	SIM	Provavelmente SIM	Sem informações	SIM	SIM	Provavelmente SIM	Sem informações
2.5 Foram realizadas tentativas para minimizar erros na seleção dos estudos?	Provavelmente NÃO	SIM	SIM	SIM	Provavelmente NÃO	Provavelmente NÃO	SIM	Provavelmente SIM	SIM



Gradação do potencial risco de viés em relação aos métodos utilizados para identificar e/ou selecionar os estudos (Baixo, alto ou incerto):	ALTO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	ALTO	ALTO	BAIXO	ALTO	INCERTO
--	-------------	--------------	--------------	--------------	-------------	-------------	--------------	-------------	----------------

* Cahill (2013) avaliou separadamente EA de TRN vs placebo, bupropiona vs placebo e vareniclina vs placebo.

Fase 2 - Identificação dos potenciais riscos de viés durante o processo										
Domínio 3 – Coleta de dados e avaliação do estudo										
Questões norteadoras (“Sim”, “Provavelmente Sim”, “Provavelmente Não”, “Não” e “Sem informações”)	Sandoya, 2011	Singh, 2011	Leung, 2011	Huang, 2012	Prochaska, 2012	Cahill, 2013 *	Thomas, 2015	Sterling, 2016	Cahill, 2016	
3.1 Foram realizadas tentativas para minimizar o erro na coleta de dados?	Sem informação	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	Provavelmente SIM	Provavelmente SIM	
3.2 As características disponíveis do estudo foram suficientes para que os autores da revisão e leitores sejam capazes de interpretar os resultados?	Provavelmente SIM	Provavelmente SIM	Provavelmente SIM	SIM	SIM	Provavelmente SIM	SIM	SIM	Provavelmente SIM	
3.3 Todos os resultados relevantes foram coletados para uso na síntese?	Provavelmente SIM	Provavelmente SIM	Provavelmente SIM	SIM	SIM	Provavelmente SIM	SIM	SIM	Provavelmente NÃO	
3.4. O risco de viés (ou qualidade metodológica) foi formalmente avaliado usando critérios apropriados?	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	Provavelmente NÃO	
3.5. Foram realizadas tentativas para minimizar o erro na avaliação do risco de viés?	NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	Provavelmente SIM	SIM	SIM	Provavelmente SIM	
Gradação do potencial risco de viés em relação aos métodos utilizados para coletar dados e avaliar estudos: (Baixo, alto ou incerto):	ALTO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	ALTO	

* Cahill (2013) avaliou separadamente EA de TRN vs placebo, bupropiona vs placebo e vareniclina vs placebo.



Fase 2 - Identificação dos potenciais riscos de viés durante o processo										
Domínio 4 – Síntese dos Resultados										
Questões norteadoras (“Sim”, “Provavelmente Sim”, “Provavelmente Não”, “Não” e “Sem informações”)	Sandoya, 2011	Singh, 2011	Leung, 2011	Huang, 2012	Prochaska, 2012	Cahill, 2013 *	Thomas, 2015	Sterling, 2016	Cahill, 2016	
4.1 A síntese de resultados incluiu todos os estudos que deveriam ser incluídos?	SIM	SIM	Provavelmente NÃO	Provavelmente NÃO	SIM	Provavelmente SIM	SIM	Provavelmente SIM	SIM	
4.2 Todas as análises predefinidas foram seguidas ou as perdas de participantes foram explicadas?	SIM	SIM	SIM	Provavelmente SIM	Provavelmente SIM	Provavelmente SIM	SIM	Provavelmente SIM	SIM	
4.3 A síntese dos resultados foi apropriada dada a natureza e a similaridade das questões de pesquisa, dos delineamentos de estudos e desfechos dos estudos incluídos?	SIM	SIM	SIM	Provavelmente SIM	Provavelmente SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	
4.4 A variação entre os estudos (heterogeneidade) foi baixa ou abordada na síntese?	SIM	SIM	SIM	Provavelmente SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	Sem informações	
4.5 Os resultados foram robustos? Como demonstrado, por exemplo, pelo funnel plot ou análise de sensibilidade.	SIM	SIM	SIM	Provavelmente NÃO	Provavelmente NÃO	Sem informação	SIM	SIM	Sem informações	
4.6 Os vieses nos estudos primários foram mínimos ou abordados na síntese?	SIM	SIM	SIM	Provavelmente NÃO	SIM	SIM	SIM	SIM	Provavelmente NÃO	
Gradação do potencial risco de viés em relação à síntese e resultados (Baixo, alto ou incerto):	BAIXO	BAIXO	ALTO	ALTO	ALTO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	ALTO	

* Cahill (2013) avaliou separadamente EA de TRN vs placebo, bupropiona vs placebo e vareniclina vs placebo.

Fase 3 - Avaliação do risco de viés geral										
Questões norteadoras (“Sim”, “Provavelmente Sim”, “Provavelmente Não”, “Não” e “Sem informações”)	Sandoya, 2011	Singh, 2011	Leung, 2011	Huang, 2012	Prochaska, 2012	Cahill, 2013 *	Thomas, 2015	Sterling, 2016	Cahill, 2016	
A. A interpretação dos achados considerou todos os riscos potenciais identificados na Fase 2?	Provavelmente NÃO	SIM	Provavelmente SIM	SIM	Provavelmente NÃO	Provavelmente SIM	SIM	SIM	Provavelmente SIM	
B. A relevância dos estudos para a pergunta de pesquisa da revisão foi adequadamente considerada?	Provavelmente SIM	SIM	SIM	Provavelmente SIM						
C. Os autores se preocuparam em não enfatizar os resultados com base apenas na sua significância estatística?	SIM	SIM	SIM	Provavelmente SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	SIM	
Risco de viés da Revisão (Alto, Baixo ou Incerto)	INCERTO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	INCERTO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	BAIXO	

* Cahill (2013) avaliou separadamente EA de TRN vs placebo, bupropiona vs placebo e vareniclina vs placebo.