

**Terapia de reposição de nicotina: revisão crítica
e registro de patente de um creme dental**

Adriano Lessa de Sousa

São Luís

2016

Adriano Lessa de Sousa

**Terapia de reposição de nicotina: revisão crítica
e registro de patente de um creme dental**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade CEUMA para obtenção do título de Mestre em Odontologia, Área de Concentração: Odontologia Integrada.

Orientador: Profa. Dra. Leticia M. Gonçalves

Co-orientador: Prof. Dr. Marco Aurélio B. Paschoal

São Luís

2016

S725t Sousa, Adriano Lessa de.

Terapia de reposição de nicotina: revisão crítica e registro de patente de um creme dental. / Adriano Lessa de Sousa. - São Luís: UNICEUMA, 2016.

62p.:il.

Dissertação (Mestrado em Odontologia Integrada) – Programa de Pós-Graduação em Odontologia. Universidade CEUMA, 2016.

1. Creme dental. 2. Nicotina. 3. Patente. I. Gonçalves, Leticia M. (Orientadora). II. Paschoal, Marco Aurélio (Coorientador). III. Título.

CDU: 665.585.4+633.71:347.77.043

Nome: **Adriano Lessa de Sousa**

Título: **Terapia de reposição de nicotina: revisão crítica e registro de patente de um creme dental.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Universidade CEUMA para obtenção do título de Mestre.

Aprovado em: _____/_____/_____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Este trabalho é dedicado às pessoas que sempre estiveram ao meu lado pelos caminhos da vida, me acompanhando, apoiando e principalmente acreditando em mim:

Aos meus amados pais, José Ernesto de Souza (In Memoriam) e Maria José Lessa, que, no decorrer da minha vida, proporcionaram-me, além de amor e carinho, os conhecimentos da integridade, da perseverança e de procurar sempre em Deus à força maior para o meu desenvolvimento como ser humano. Por essa razão, gostaria de dedicar e reconhecer a vocês, minha imensa gratidão e amor. Apesar da perda precoce de meu pai, os ensinamentos deixados por ele, me acompanham por toda vida, que sempre passou aos 11 filhos a seguinte frase: “O maior recurso que posso deixar para meus filhos é garantir o acesso ao estudo, pois o conhecimento adquirido com estudo e dedicação, lhe acompanhará por toda sua vida”. Hoje compreendo e agradeço, todo seu esforço e dedicação, e sinto que de alguma forma ele continua presente em minha vida.

A minha esposa Izaura, meus filhos, Adriano Junior e Arthur, verdadeiros presentes de Deus em minha vida.

Aos amigos, familiares, professores e todos aqueles que cruzaram em minha vida, participando de alguma forma na construção e realização deste tão desejado sonho.

Dedico especialmente este trabalho á todos os fumantes, na esperança de contribuir na luta daqueles que buscam o abandono do tabagismo.

À Deus, dedico o meu agradecimento maior, porque têm sido tudo em minha vida.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por esta grande vitória. Sem Ele, nada seria possível. Nada em nossa vida acontece por acaso. Nenhum obstáculo é grande demais quando confiamos em Deus.

À minha orientadora, Profa. Dra. Leticia M. Gonçalves, um agradecimento muito especial, pelo auxílio na produção deste trabalho, por sua competência, paciência e pela grande amizade que fizemos.

Na pessoa do Prof. Dr. Marco Aurélio B. Paschoal, agradeço a todos os professores participantes da banca de mestrado, por suas considerações e pela disposição e presteza na condução deste trabalho.

À minha família pela ajuda e apoio incondicional sempre que preciso.

Aos professores do mestrado, pelo exemplo de profissionais que são, bem como pelos importantes ensinamentos prestados.

À Farmácia de manipulação Special PHARMA, agradeço ao bioquímico Jocélio e a todos os funcionários pela disponibilidade e atenção dedicada na análise e formulação do creme dental.

A todas as pessoas que se fizeram presentes nesta fase da minha vida e que sempre se mostraram dispostas a lutar ao meu lado por esta conquista.

SOUSA AL. Terapia de reposição de nicotina: revisão crítica e registro de patente de um creme dental. [Dissertação]. São Luís, Universidade CEUMA; 2016.

RESUMO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) considera o tabagismo a maior causa de morte evitável no mundo. A literatura científica evidencia diversos métodos com o objetivo de substituir temporariamente a nicotina dos cigarros, e, conseqüentemente, reduzir os sintomas de abstinência e fissura de fumar, facilitando assim a transição do tabagismo para a completa abstinência. No **Capítulo 1** deste trabalho foi realizada uma revisão crítica de ensaios clínicos randomizados controlados (ECRC), publicados no período de 2011 a 2016, para verificar a eficácia da terapia de reposição de nicotina (TRN), utilizando a base de dados Pubmed, BVS e Cochrane Central Register de Ensaios Controlados (CENTRAL), foram identificados 501 estudos, sendo 19 estudos incluídos nesta revisão, todos com acompanhamento mínimo de 6 meses e teste de validação de abstinência a nicotina. Já no **Capítulo 2**, foram analisados 10 cremes dentais e 6 tipos de repositores de nicotina com o objetivo de embasar a formulação de um creme dental experimental (CDE) acrescido de nicotina. O CDE foi preparado adotando medidas previstas na resolução Nº RDC 67/2007, de boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias. Antes de tornar pública a pesquisa, foi depositado o registro de patente no Instituto Nacional de Proteção Intelectual (INPI), para preservar os direitos de patente. Espera-se que a rotina de escovação diária e

regular com o CDE, possa auxiliar no combate da crise de abstinência e cessação do tabagismo. No entanto, faz-se necessário realizar estudos clínicos que avaliem a aceitação e eficácia do CDE como repositor de nicotina.

Palavra-chave (s): creme dental; nicotina; patente.

SOUSA AL. Nicotine replacement therapy: critical review and patent registration of a toothpaste. [Dissertation]. São Luís, CEUMA University; 2016.

ABSTRACT

The World Health Organization (WHO) considers smoking the world's largest preventable cause of death. The scientific literature evidences several methods with the aim of temporarily replacing nicotine in cigarettes and, consequently, reducing the symptoms of smoking abstinence and fissure, thus facilitating the transition from smoking to complete abstinence. In Chapter 1, a critical review of controlled randomized controlled trials (RCTs), published between 2011 and 2016, was conducted to verify the efficacy of nicotine replacement therapy (NRT) using Pubmed, BVS and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), 501 studies were identified, with 19 studies included in this review, all with a minimum follow-up of 6 months and a validation test for nicotine withdrawal. In Chapter 2, 10 dental creams and 6 types of nicotine repositories were analyzed in order to support the formulation of an experimental toothpaste (CDE) plus nicotine. The CDE was prepared adopting measures foreseen in Resolution N° RDC 67/2007, of good practices of manipulation of magistrate and officinal preparations for human use in pharmacies. Prior to making the research public, patent registration was filed with the National Institute of Intellectual Protection (INPI) to preserve patent rights. It is expected that the daily and regular brushing routine with the CDE may help in the fight against the abstinence crisis and cessation of smoking. However, it is necessary to carry

out clinical studies that evaluate the acceptance and efficacy of CDE as a nicotine repository.

Keyword (s): toothpaste; nicotine; patent.

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou que o consumo de tabaco é atualmente responsável pela morte de cerca de seis milhões de pessoas em todo o mundo a cada ano, muitas destas prematuramente. Embora muitas vezes associada a problemas de saúde, deficiência e doenças crônicas não transmissíveis, tabagismo também está associado com o aumento do risco de morte por doenças transmissíveis. Desse modo, o combate ao tabagismo é de vital importância, tendo em vista que o uso do tabaco é um fator de risco importante para a saúde geral e bucal¹.

O hábito de fumar foi associado ao aumento de risco de câncer bucal, leucoplasia, gengivite ulcerativa necrosante aguda, candidíase bucal, insucesso de implantes dentais e doença periodontal. Além de interferir no resultado de terapias periodontais cirúrgicas e não cirúrgicas².

A intervenção de profissionais da Odontologia ajuda os pacientes a deixarem de fumar, e as taxas de abandono do tabagismo podem variar de 10% a 44% dependendo do grau de assistência oferecido^{4,5}. Dessa forma, intervenções com dentistas são necessárias para aumentar os esforços de cessação do tabagismo³.

Os profissionais de odontologia possuem oportunidades valiosas durante os exames bucais de rotina para influenciar nos hábitos de fumar, pois frequentemente entram em contato com fumantes que, de outra maneira, não procurariam atendimento médico. Identificar os sinais de uso de tabaco durante o exame bucal pode facilitar o início de uma discussão com o paciente sobre os efeitos maléficos do tabagismo⁴.

No tratamento de cessação do tabagismo, existem métodos já bastante discutidos na literatura a respeito de sua eficácia, como abordagem cognitivo-comportamental e farmacoterapia⁵.

A abordagem cognitivo-comportamental consiste em fornecer informações sobre os riscos do tabagismo, benefícios de parar de fumar, e estímulo ao autocontrole ou auto-manejo para que o indivíduo aprenda a escapar do ciclo da dependência e tornar-se um agente de mudança de seu próprio comportamento⁶.

A TRN é definida como “a aplicação sistemática de medicações que distribuem nicotina e princípios comportamentais para estabelecer e manter a abstinência ao tabaco”. Caracterizada pelo uso de medicamentos contendo nicotina, tem como objetivo reduzir os sintomas de abstinência que surgem quando se tenta parar de fumar⁷.

A TRN existe na forma de adesivo transdérmico que libera nicotina lentamente e também na forma de goma de mascar, spray oral, inaladores e pastilhas/tabletes. Pastilhas liberam nicotina para o cérebro mais rapidamente do que os adesivos, porém mais lentamente do que quando se fuma. Além disso, a pulverização nasal pode causar irritação local, o que restringe seu uso. Não é recomendado o uso de comprimidos de nicotina por via oral, porque causa efeitos gastrointestinais adversos graves^{7, 8,9}.

A principal ação da TRN é o alívio de sintomas de abstinência, incluindo o desejo de fumar, assim seria interessante que o método de administração promovesse cessação rápida e eficaz do hábito de fumar com o mínimo de efeitos adversos¹⁰.

Desta forma, foi realizada uma pesquisa para formulação de um creme

dental experimental (CDE) para TRN, tendo como diferencial, estimular a escovação dental para a obtenção do efeito medicamentoso, produzindo melhora na higiene bucal e o baixo custo de produção dos cremes dentais ¹¹.

Os cremes dentais são os veículos mais comuns para agentes de higiene oral. São amplamente indicados particularmente devido ao seu baixo custo, facilidade de uso e aplicação caseira. Eles apresentam fórmulas complexas, com vários ingredientes. O produto de higienização oral deve assegurar eficiente finalidade não só de limpeza, mas ainda para efeitos terapêuticos, necessitando comprovar sua eficácia em experimentos laboratoriais e clínicos¹².

A escolha correta da composição química, suas concentrações, cuidados de manuseio, entre outros, são fatores que fidelizarão a escolha do produto numa possível industrialização futura¹³.

Após a formulação do CDE, foi realizado o pedido de registro de patente no Instituto Nacional da Propriedade Intelectual (INPI). O registro da patente no INPI é essencial para os direitos exclusivos na sua utilização e comercialização, bem como possa licenciar a patente do produto desenvolvido para terceiros, de forma que esteja apto a efetuar legitimamente a cobrança de royalties¹⁴.

No Brasil, são as universidades as maiores geradoras de ciência e tecnologia, o que se comprova com o elevado número de publicações científicas, porém, nem sempre suas criações são protegidas, deixando de gerar renda para a instituição, para o pesquisador e, em última análise, para o país¹⁵.

Dessa forma, foi realizado um estudo de revisão crítica de ensaios clínicos randomizados controlados para avaliar a eficácia da TRN,

comparando os diferentes tipos de repositores de nicotina, com placebo, com outros repositores (goma de mascar, adesivo, pastilha, spray oral e inalador) e com os medicamentos bupropiona e veraniclina, que será detalhado sua metodologia e resultados no **Capítulo 1**. Em seguida, **no Capítulo 2**, foram analisados 10 cremes dentais e 6 tipos de repositores de nicotina com o objetivo de embasar a formulação de um creme dental experimental (CDE) acrescido de nicotina e o registro de patente.

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1.

A eficácia da terapia de reposição de nicotina na cessação do tabagismo: revisão crítica.....	16
Resumo	17
Abstract	18
1. Introdução	19
2. Objetivo.....	22
3. Metodologia	22
3.1 Métodos de pesquisa.....	22
3.2 Critério de seleção.....	23
3.3 Coleta dos dados e análises.....	23
4. Resultados	24
5. Discussão	33
6. Conclusão	36
Referências	37

CAPÍTULO 2.

Formulação de creme dental para terapia de reposição de nicotina e registro de patente	41
1 Introdução	42
2 Metodologia	44
2.1. Delineamento experimental.....	44

2.2. Análise e preparação do creme dental experimental	44
2.3. Técnica de preparação do creme dental de nicotina	47
3. Registro de patente	52
3.1 Procedimentos para o pedido de Registro de Patente.....	52
3.2 Pesquisa no banco de dados de Patentes	52
3.3 Determinação da natureza de proteção da patente	53
3.4 Atendimento aos requisitos de patenteabilidade.....	54
3.5 Elaboração do pedido de patente	55
3.5.1 Relatório descritivo	55
3.5.2 Reivindicações	56
3.5.3 Resumo	57
3.6 Procedimentos para depósito do pedido de patente.....	57
3.6.1 Documentos necessários para o depósito	57
3.6.2 Acompanhamento do depósito do pedido.....	60
4 Resultados e impactos esperados	61
5. Considerações finais	63
Referências	65

CAPÍTULO 1

A eficácia da terapia de reposição de nicotina na cessação do tabagismo: revisão crítica

Resumo

A terapia de reposição de nicotina (TRN) reduz os sintomas de abstinência associados a parar de fumar, substituindo a nicotina dos cigarros por adesivos transdérmicos, goma de mascar, pulverizadores orais, inaladores ou pastilhas. Todos os repositores fornecem nicotina ao cérebro mais rápido que os adesivos transdérmicos e menos rapidamente que o ato de fumar cigarros. Com objetivo de avaliar a eficácia dos métodos para TRN, foi realizado uma revisão crítica dos estudos clínicos randomizados controlados publicados entre o ano de 2011 a 2016. Utilizando a base de dados Pubmed, BVS e Cochrane Central Register de Ensaio Controlados (CENTRAL), foram identificados 501 estudos, sendo 19 estudos incluídos nesta revisão, todos com acompanhamento mínimo de 6 meses e teste de validação de abstinência á nicotina. Há evidências de que todas as formas de TRN tornam mais prováveis a tentativa de parar de fumar com sucesso em 50 a 70%. TRN funciona com ou sem aconselhamento adicional. O uso de TRN durante uma tentativa de parar de fumar aumenta a sua chance de sucesso usando uma combinação com abordagem motivacional, adesivo de nicotina e outra forma de atuação mais rápida de TRN, ou combinando TRN com bupropiona ou vareniclina.

Palavra chave (s): Tabagismo; nicotina; Abandono do uso de tabaco.

The efficacy of nicotine replacement therapy in smoking cessation: critical review

Abstract

Nicotine replacement therapy (NRT) reduces withdrawal symptoms associated with smoking cessation by substituting nicotine from cigarettes for transdermal patches, chewing gum, oral sprays, inhalers, or lozenges. All repositories provide nicotine to the brain faster than transdermal patches and less quickly than smoking cigarettes. In order to evaluate the effectiveness of the methods for NRT, a critical review of the randomized controlled clinical studies published between the year 2011 and 2016 was carried out. Using the Pubmed, BVS and Cochrane Central Register database of Controlled Trials (CENTRAL), 501 studies were identified, with 19 studies included in this review, all with a minimum follow-up of 6 months and a validation test for nicotine withdrawal. There is evidence that all forms of NRT make it more likely that they will successfully quit smoking by 50 to 70%. TRN works with or without additional advice. The use of NRT during an attempt to quit smoking increases your chance of success by using a combination with a motivational approach, nicotine patch and another form of faster NRT or by combining NRT with bupropion or varenicline.

Keyword (s): Smoking; nicotine; Abandonment of tobacco use.

1. Introdução

O tabagismo apresenta-se na atualidade como um dos principais problemas de saúde pública. A Organização Mundial de Saúde (OMS), estima existir cerca de 1,2 bilhão de fumantes e ser uma das maiores causas evitáveis de morte no mundo. O tabagismo está na Classificação Internacional de Doenças (CID) como doença que causa transtornos mentais e comportamentais devido a dependência do tabaco¹.

O cigarro e outras formas de uso do tabaco geram dependência, a nicotina é a droga que causa a dependência, que consiste na presença de um conjunto de sintomas cognitivos, comportamentais e fisiológicos indicando que a pessoa continua utilizando a substância, apesar de apresentar problemas significativos relacionados a doença².

É necessário, uma estratégia eficaz para incentivar a cessação do tabagismo e a terapia de reposição de nicotina (TRN) pode aumentar a probabilidade de cessação completa, e tem sido recomendada como uma opção terapêutica para os fumantes de cigarro³.

Embora a maioria das pessoas fume primariamente para obter nicotina, ela é apenas uma entre as mais de 4.000 substâncias químicas do cigarro e um dos seus constituintes menos tóxicos. Os efeitos maléficos do tabagismo são largamente atribuíveis ao alcatrão, ao monóxido de carbono e a outros constituintes tóxicos da fumaça do cigarro⁴.

TRN é definida como “a aplicação sistemática de medicações que distribuem nicotina e princípios comportamentais para estabelecer e manter a abstinência ao tabaco”. Vários pesquisadores concordam que é “fundamental

que haja alguma forma de intervenção comportamental em todas as terapias para dependência de drogas⁵.

No Brasil, a abordagem do fumante para a cessação de fumar tem como eixo central, intervenções cognitivas e treinamento de habilidades comportamentais, visando à cessação e a prevenção de recaída. Em casos específicos (grau de tabagismo grave) pode ser utilizado um apoio medicamentoso. Os medicamentos atualmente disponíveis são os seguintes: TRN, através de adesivo transdérmico, goma de mascar ou pastilha; e cloridrato de bupropiona. A utilização desses medicamentos deve sempre ser feita juntamente com a abordagem cognitivo-comportamental, e nunca isoladamente⁶.

É importante avaliar o grau de dependência à nicotina, pois fumantes com diferentes graus de dependência nicotínica necessitam de diferentes abordagens de terapia antitabágica. Fumantes com elevada dependência necessitam, além da abordagem cognitivo-comportamental, de métodos auxiliares para ajudar a abandonar o cigarro, como a TRN ou medicamentos como a bupropiona (*Zyban*®) e a vareniclina (*Champix*®), de acordo com a avaliação médica⁷.

A bupropiona é um antidepressivo usado para auxiliar na cessação do tabagismo, já que sintomas depressivos podem ser produzidos devido a retirada da nicotina, além disso antidepressivos podem afetar as vias neurais da dependência á nicotina⁸.

A vareniclina é um agonista parcial de nicotina. Reduz o prazer e desejo de nicotina, mantendo os níveis de dopamina para diminuir os sintomas de abstinência e reduzir a satisfação de fumar.⁹

A TRN tem o objetivo de reduzir a motivação para fumar e os sintomas de abstinência fisiológicas e psicomotoras, muitas vezes experimentada durante uma tentativa de parar de fumar, e aumentar a probabilidade de permanecer abstinente¹⁰.

Adesivos de nicotina diferem de outros produtos na medida em que proporcionam dosear de forma lenta e passiva a nicotina. Eles não substituem qualquer uma das atividades comportamentais do tabagismo. Em contraste, os outros tipos de TRN são de ação mais rápida. Os adesivos transdérmicos estão disponíveis em várias doses diferentes, entre 5 mg e 52,5 mg de nicotina ao longo de um período de 24 horas, resultando em níveis no plasma semelhantes aos níveis mínimos observados em fumantes pesados. Alguns tipos de adesivos são concebidos para serem usados durante 24 horas, enquanto os outros podem ser usados durante 16 horas cada dia. Goma de nicotina está disponível em 2 mg e 4 mg, e pastilhas de nicotina estão disponíveis em 1 mg, 1,5 mg, 2 mg e 4 mg, embora a quantidade de nicotina absorvida pelo utilizador é menor do que a dose inicial. Nenhum dos produtos disponíveis entrega tais doses elevadas de nicotina tão rapidamente como a fumaça dos cigarros. Um cigarro proporciona média entre 1 e 3 mg de nicotina e o fumante típico, por dia absorve 20 a 40 mg de nicotina.^{10,11,12}

Considerando as evidências, foi realizada uma revisão crítica da literatura atualizada para avaliar a eficácia dos diferentes métodos de TRN.

2. Objetivo

Os objetivos desta revisão foram: avaliar a efetividade da TRN em comparação ao placebo, para indivíduos que pretendem parar de fumar, e avaliar se existe diferença na efetividade de várias formas TRN (goma de mascar, adesivo transdérmico, spray oral e nasal, inalador e pastilha). Além disso, a revisão objetivou avaliar se a efetividade da intervenção é afetada pela dosagem, tipo e tempo de uso de TRN; pela intensidade do aconselhamento e apoios adicionais oferecidos ao fumante; ou pelo tipo de ambiente clínico em que o fumante é recrutado e tratado. Foi avaliado também se combinações de TRN são mais efetivas para parar de fumar do que o uso de intervenções isoladas e se TRN é mais ou menos efetivo do que outras terapias farmacológicas para que o indivíduo consiga parar de fumar.

3. Metodologia

3.1 Métodos de pesquisa

Foi realizada busca de publicações entre os anos de 2011 a 2016, utilizando as bases de dados Pubmed, BVS e Cochrane Central Register de Ensaio Controlado (CENTRAL). Foram selecionados como palavras-chave da busca no DeCs os seguintes descritores: tabagismo; TRN; abandono do uso de tabaco. O levantamento dos artigos nas bases de dados foi realizado entre abril de 2016 a agosto de 2016.

3.2 Critério de seleção

Foram selecionados ensaios clínicos randomizados controlado (ECRC) em que TRN foi comparado com placebo, bupropiona, vareniclina ou diferentes doses de TRN. Excluídos os ensaios que não relataram taxas de cessação, com acompanhamento de abstinência de menos de seis meses e artigos publicados há mais de 5 anos, que não era ECRC e não se enquadravam no assunto do tema proposto.

3.3 Coleta dos dados e análises:

Os seguintes dados foram extraídos de cada estudo por dois revisores independentes e os desacordos foram resolvidos por discussão ou encaminhado para o terceiro revisor: primeiro autor, ano de publicação, número de participantes, população do estudo, intervenção de TRN, teste de validação, relato dos resultados e tempo de acompanhamento. Tendo o seguinte questionamento como pergunta norteadora: A TRN é eficaz na cessação do tabagismo?

Foram incluídos, os seguintes critérios: (1) Intervenção: medicamentos para parar de fumar, ou ajudar com a redução do tabagismo (goma de mascar, pastilhas, adesivo, inalador nasal, spray oral, vareniclina e bupropiona) ou apoio comportamental e fornecimento de materiais de autoajuda para promover a redução; (2) Comparação: placebo, nenhuma intervenção, e outros tipos de apoio comportamental (apoio para deixar de fumar com exceção do apoio de redução); (3) Resultado: abstinência de fumar depois de pelo menos seis meses de acompanhamento. Foram coletados dados medidos durante uma

análise de intenção de tratar e validados com teste de comprovação da abstinência de fumar.

4. Resultados

Um diagrama de fluxo detalhado dos ensaios incluídos na revisão está ilustrado na **Figura 1**. Um total de 501 registros foram identificados a partir da pesquisa inicial de banco de dados. Destes, 94 registros foram excluídos por duplicatas, 324 por serem anteriores ao ano de 2011 e 47 registros foram excluídos após a leitura dos títulos e resumos por não se enquadrarem no estudo. 36 artigos de textos completos restantes foram avaliados para a elegibilidade. Finalmente, 19 estudos foram incluídos na presente revisão de estudos clínicos randomizados controlados.

A **Figura 1** mostra o diagrama de fluxo, **Tabela 2**, lista a posologia de fármacos para TRN disponíveis, **Tabela 3 e 4**, listam as principais características dos estudos incluídos e **5**, lista os dados de resultados dos estudos incluídos. Estes ensaios foram publicados entre 2011 e 2016. O tamanho da amostra variou de 19 estudos (total de 12.561 fumantes). O período de acompanhamento variou de 6 meses a 36 meses.

Figura 1. Diagrama de fluxo

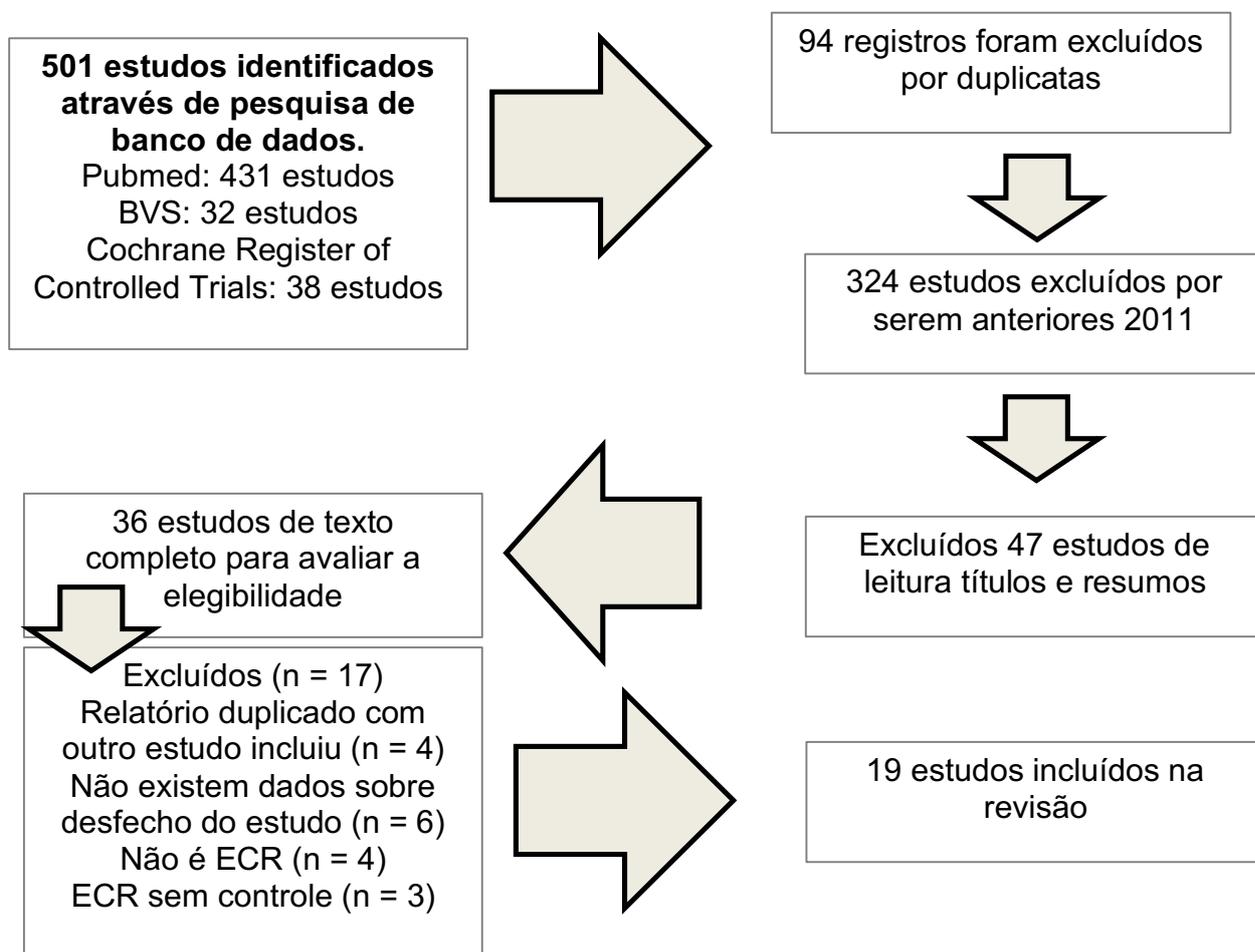


Tabela 2. Posologia de fármacos para TRN disponíveis

Descrição	Posologia
Adesivo transdérmico de nicotina	uso ao longo de 16 horas: 5 mg, 10mg, 15 mg, 25 mg de doses usado sobre 24 horas: 7mg, 14 mg, 20 mg, 21 mg, 30 mg doses *
Goma de mascar de nicotina	2 mg e 4 mg doses
Inalador nasal de nicotina	0,5 mg por dose pulverizada
Pastilha de nicotina	1 mg, 1,5 mg, 2 mg e 4 mg doses
Spray oral de nicotina	1 mg dose / aerossóis

Tabela 3. Características principais dos estudos incluídos

Autor	Participantes	População	Intervenção TRN	Teste de validação positiva da abstinência contínua
Ortega ¹³ 2011	1843	Pacientes internados identificaram fumantes	Goma de mascar x Aconselhamento	Após 12 meses monóxido de carbono
Walker ¹⁴ 2012	1410	Saudável	Adesivo de nicotina, goma e pastilha	Após 6 meses monóxido de carbono
Williams ¹⁵ 2012	123	Hospitalizado	Adesivo e inalador de nicotina	Após 12 meses monóxido de carbono
Pai,A ¹⁶ 2012	45	Saudável	Adesivo X Placebo X Aconselhamento	Após 6 meses monóxido de carbono
Tonessen ¹⁷ 2012	479	Fumantes adultos, recrutamento voluntario multicêntrico	Spray bucal com nicotina X Placebo	Após 12 meses monóxido de carbono
Hollands ¹⁸ 2013	633	Fumantes adultos serviços de atenção primária	Adesivo e Inalador	Após 6 meses monóxido de carbono
Inoue ¹⁹ 2013	52	Saudável	Adesivo, Goma de mascar, Bupropiona, Vareniclina	Após 12 meses Monóxido de carbono
Mesquita, EM ²⁰ 2013	109	Hospitalizado	Adesivo X Bupropiona Aconselhamento	Após 1, 4 e 6 meses Monóxido de carbono
Stapleton J ²¹ 2013	1071	Saudável	Adesivo X Bupropiona	Após 6 meses Monóxido de carbono
Stein MD ²² 2013	315	Saudável	Adesivo X Vareniclina + placebo	Após 6 meses Monóxido de carbono

Tabela 4. Características principais dos estudos incluídos.

Autor	Participantes	População	Intervenção TRN	Teste de validação positiva da abstinência contínua
Bock ²³ 2014	846	Baixa renda	Adesivo de nicotina	Após 12 meses monóxido de carbono
Hsueh KC ²⁴ 2014	587	Saudável	Adesivo X Vareniclina	Após 36 meses Monóxido de carbono
Koegelenberg ²⁵ 2014	446	Saudável	Adesivo X Vareniclina	Após 6 meses Monóxido de carbono
Lotufo ²⁶ 2014	300	Hospitalizados	Adesivo X Vareniclina X Placebo	Após 12 meses Cotina salivar Creatina urinaria
Ramon JM ²⁷ 2014	341	Saudável	Adesivo X Vareniclina	Após 12 meses Monóxido de carbono
Scherphof ²⁸ 2014	257	Saudável	Adesivo X Placebo	Após 12 meses cotina salivar
Schnoll ²⁹ 2015	525	Saudável	Adesivo	Após 12 meses monóxido de carbono
Baker TB ³⁰ 2016	1086	Saudável	Adesivo X Vareniclina	Após 12 meses Monóxido de carbono
Cunningham ³¹ 2016	2093	Saudável	Adesivo de Nicotina	Após 6 meses cotina salivar

Tabela 5. Os dados dos resultados dos estudos incluídos.

Autor	Participantes	Intervenções	Comparações	Resultados
Ortega, 2011	1843	TRN(goma de mascar) +CBT	CBT + Placebo	21%de parada no grupo CBT, comparado ao TRN com 33% sendo 39% de parada no acompanhamento em clínicas e 30% por sessões de telefone.
Pai, A 2012	45	Adesivo Aconselhamento	Placebo	Observou-se entre os grupos com dependência muito baixa e baixa respectivamente: Placebo-68% e 47,6%, Aconselhamento- 61% e 59% e Adesivo 78,7% e 60,5%.
Walker N 2012	1410	TRN- Adesivo, goma e pastilha de nicotina	Apoio Comportamental	Randomizado em 2 grupos: grupo de intervenção e grupo de cuidados, comparando os dois, a prevalência de abstinência é respectivamente de 28% e 15%.
Williams JH 2012	123	Adesivo e inalador de nicotina	Placebo	Foram randomizados em 36 pessoas utilizando inalador, 50 pessoas utilizando o adesivo e 36 pessoas com placebo, as taxas de abstinência contínuas foram respectivamente de 38%, 38% e 25%.
Tonessen, 2012	479	Spray bucal com nicotina	Placebo	O tratamento ativo apresentou taxas de abstinência contínua significativamente mais elevados do que o placebo respectivamente: a partir de semana 2 até a semana 6 (26,1% versus 16,1%); semana 24 (15,7% versus 6,8%;), e na semana 52 (13,8% versus 5,6%;).

Hollands GJ 2013	633	Adesivo de nicotina + inalador	Diferentes Doses	94% dos participantes completaram o tratamento e na prescrição de doses mais elevadas foi associada a maior aderência e abstinência.
Inoue, 2013	52	Adesivo e Goma de mascar	Veraniclina e Brupopiona	Os resultados deste estudo mostraram que 32,69% dos participantes pararam de fumar após 12 meses.
Mesquita, EM 2013	109	Adesivo	Bupropiona	Pelo grau de dependência: o paciente recebia apenas reposição de nicotina ou a reposição associada à bupropiona. Ao final do tratamento, 83,6% pararam de fumar.
Stapleton JI 2013	1071	Adesivo	Bupropiona	A abstinência dos grupos: Bupropiona, TRN+ Bupropiona e TRN foram respectivamente: 27,9%, 24,2% e 24,2%. Já em paciente com história de depressão o resultado da Bupropiona e TRN é de 29,8% a 18,5% respectivamente.
Stein MD 2013	315	Vareniclina Vareniclina Adesivo	Placebo Adesivo Placebo	A comparação entre os 3 grupos mostrou a taxa de abstinência com placebo 34,4%, TRN adesivo 48,8% e vareniclina 34,2%.
Bock BC et al 2014	846	Adesivo de nicotina Aconselhamento	Adesivo Aconselhamento Medico	Analises mostraram o efeito da intervenção direta sobre a taxa de abstinência não significativas entre ambos, taxas no 1 mês 22%, 2 mês 12%, 6 mês 7% e 12 mês 7% com taxa de abandono de 58,6% dos participantes.
Hsueh KC ²⁴ 2014	587	Aconselhamento Vareniclina Adesivo	Adesivo X Vareniclina	Foram randomizados para abstinência sustentada de 36 meses para o ajuste da medicação para outras variáveis iniciais mostrou uma vantagem significativa para vareniclina, OR = 7,94 (IC 95%: 1,87-33,74).

Scherphof CS 2014	257	Adesivo de nicotina	Placebo	Foram randomizados em dois grupos o TRN e Placebo no teste de 6 meses, os participantes abstinência foram respectivamente 8,1% e 5,7% e após 12 meses 4,4% e 6,6%
Lotufo 2014	300	Adesivo	Vareniclina Placebo	Desfecho quanto à terapêutica TRN, Vareniclina e Placebo são 48,1%, 47,2% e 17,3% respectivamente de abandono do tabagismo.
Koegelenberg 2014	446	Adesivo	Vareniclina	O tratamento de combinação foi associado a uma taxa de abstinência contínua, Adesivo de nicotina+vareniclina X Vareniclina+placebo respectivamente: 12 semanas=55,4% e 40,9%; 24 semanas=49% e 32,6%; 6 meses 65,1% e 46,7%.
Ramon JM 2014	341	Adesivo	Vareniclina	O tratamento de combinação não foi associado a uma taxa de abstinência contínua.
Schnoll RA 2015	525	Adesivo	Uso curto e prolongado	21,7% dos participantes no grupo de tratamento padrão estavam abstinentes, em comparação com 27,2% dos participantes no grupo de tratamento curto.
Baker TB 2016	1086	Adesivo TRN	Vareniclina	O desfecho abstinência foi dividido em 3 grupos: Adesivo de nicotina X vareniclina X Combinado de TRN respectivamente 26 semanas 22,8% X 23,6% X 26,8%; 52 semanas 20,8% X 19,1% X 20,2%.
Cunningham JA 2016	2093	Adesivo de nicotina	Placebo	2 grupos: experimental com uso de adesivo e controle com placebo. Taxas de abstinência significativas entre os participantes que utilizaram adesivo de 38% e 15% placebo

5. Discussão

A presente revisão identificou 19 ensaios, investigou os efeitos de diferentes tipos de terapias para auxiliar a redução de fumar e atingir a meta de cessação de longo prazo em fumantes. Os resultados sugeriram que a abordagem cognitivo-comportamental em combinação com medicação de cessação do tabagismo (TRN, vareniclina e bupropiona) aumentou significativamente a taxa de cessação entre os fumantes³².

Vários tratamentos farmacológicos para a cessação de fumar têm eficácia em melhorar as taxas de abstinência do tabaco. A terapia de reposição de nicotina (TRN) significativamente reduz os sintomas de abstinência e aumenta a probabilidade de cessação de fumar com sucesso³³.

Ao longo dos últimos 50 anos, o conceito de redução dos efeitos nocivos do tabaco tem sido bem estabelecido. Verificou-se que a nicotina em si não é muito prejudicial a saúde e produtos de terapia de reposição de nicotina têm sido amplamente utilizados como auxílio para parar de fumar, reduzir ou temporariamente abster de fumar por muitos anos³³.

De acordo com diversas meta análises e ensaio revisados, confirmou-se que TRN assistida é uma estratégia eficaz, segura e todas as formas disponíveis no mercado de TRN são eficazes como parte de uma estratégia para promover a cessação do tabagismo e aumenta a taxa de cessação de longo prazo em cerca de 50% a 70%, independentemente da configuração. Estas conclusões se aplicam aos fumantes que estão motivados a parar de fumar e que têm altos níveis de dependência da nicotina. Há poucas evidências sobre o papel da TRN para os indivíduos que fumam menos de 10 a 15 cigarros por dia³⁴.

Dos 19 ensaios incluídos nesta revisão que avaliaram a farmacoterapia utilizada, 02 ensaios de bupropiona detectaram um efeito positivo, embora associada com TRN que tenha maior benefício quando comparado a outros métodos de tratamento. 10 ensaios de TRN incluindo goma, pastilha, inalador e spray oral, sugerem um efeito do tratamento estatisticamente significativo, o que parece ser motivada pela eficácia da reposição de nicotina³⁵.

Seis estudos demonstraram que a vareniclina aumentou em longo prazo as taxas de abstinência em comparação com o placebo entre os usuários e aumentou as taxas de abstinência quando utilizada em conjunto com TRN em comparação com placebo. No entanto, as taxas de abstinência prolongada no grupo de controle nos estudos foram superiores aos seis meses. Isto pode estar relacionado à baixa disponibilidade de tratamento para usuários, resultando em alta eficácia das intervenções comportamentais previstas nos grupos desses estudos de controle³⁶.

Iniciando o uso de adesivo por um curto período antes de fazer uma tentativa de parar de fumar é moderadamente mais eficaz do que o uso do adesivo iniciado no mesmo dia de iniciar o tratamento. Não há evidências sugerindo a utilização de outras formas de TRN pré-suspensão seja mais eficaz antes do início do tratamento. Adesivos são mais fáceis de usar do que a goma, spray nasal ou inalador, mas adesivos não podem ser utilizados para o alívio de ânsias agudas. Há evidências limítrofes para um pequeno benefício da utilização do adesivo de nicotina em doses mais elevadas do que a dose padrão (21 mg por 24 horas ou 15 mg por 16 horas). Se goma é usado, pode ser oferecido em uma dose fixa ou livre, para os fumantes altamente dependentes, ou aqueles que falharam com 2 mg de goma, deve ser oferecido 4 mg de goma³⁷.

Os efeitos adversos da utilização TRN estão relacionados com o tipo de produto e incluem irritação da pele a partir de adesivos e irritação oral a partir de goma e pastilhas. Não há evidência de que TRN aumenta o risco de ataques cardíacos. Os perfis de eventos adversos e graves são menos claramente definidos e dependem mais pesadamente sobre os sistemas de monitorização e vigilância do que em dados de ensaios³⁷.

É incerto o quanto esses achados de eficácia clínica foram influenciados pelas características basais dos participantes do estudo (por exemplo, quantos cigarros que fumava por dia antes da terapia), bem como as diferenças entre as terapias comportamentais que estão sendo oferecidos juntamente com as terapias farmacológicas. Estas intervenções comportamentais diferiram entre os estudos, como terapias de aconselhamento e informação apresentada como um livreto. Muitos programas de cessação do tabagismo ofereceram uma combinação de intervenções comportamentais e farmacológicas, cujo sucesso depende do tipo de tratamento a ser oferecido³⁸.

Os grupos de vareniclina alcançaram maiores taxas de abstinência em comparação com TRN e placebo, a bupropiona e TRN eram de eficácia similar, e bupropiona e vareniclina ambos tiveram maiores taxas de abstinência em comparação com placebo. Intervenções que combinam farmacoterapia e apoio cognitivo-comportamental aumentaram o sucesso da manutenção de cessação do tabagismo em comparação com uma intervenção mínima ou o cuidado usual. Isto sugere que os médicos devem incentivar os fumantes a usar os dois tipos de ajuda³⁹.

6. Conclusão

A eficácia para TRN, bupropiona e vareniclina está bem estabelecida através de uma forte base de evidências. Os resultados sugeriram que a abordagem cognitivo-comportamental em combinação com TRN e medicação de cessação do tabagismo aumentou significativamente a eficácia e a taxa de cessação entre os fumantes.

O aumento nas taxas de sucesso dos tratamentos atribuíveis ao uso da TRN é maior quando a probabilidade de sucesso já é levantada pela disposição de suporte comportamental intensivo.

Referências

- 1- Ministério da Saúde. **Manual do coordenador. Deixando de fumar sem mistérios**. Rio de Janeiro: Ministério da Organização mundial da saúde (OMS) (2011).
- 2- Javaid, Khan. FRCP The Aga Khan University, **Involvement of health professionals in the control of smoking**. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, 2012.
- 3-Lei Wu, Samio Sun, Yao He, Jing Zeng. **Effect of Smoking Reduction Therapy on Smoking Cessation for Smokers without an Intention to Quit: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials**. Int. J. Environ. Res. Public Health 2015.
- 4-Reis AR, Pereira ALA, Lopes FF, Alves CMC, Pereira AFV. **Influência do tempo de cessação do hábito de fumar na condição periodontal**. J Health Sci Inst. 30(1): 31-6, 2012.
- 5- Chandrashekar M; Sattar S F A. Kindness K; Kumar K. **A comparative study of the different treatment modalities in the nicotine dependence syndrome**. Asian Journal of Psychiatry, October, vol. 17, pp. 29-35,2015.
- 6--Brasil. Ministério da Saúde/SNVS. Portaria nº 761,21 de junho de 2016, valida as **orientações técnicas do tratamento do tabagismo constantes no protocolo clínico e diretrizes terapêuticas dependência a nicotina**. Diário oficial da República Federativa do Brasil. Brasília,22 junho de 2016.
- 7- Bhavesh, MD. Government of Gujarat MBA / MPH at Johns Hopkins University. **Tobacco consumption**. Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health.2012.
- 8- Stead. LF, Pereira R, Bullen C, David Mant, Boyce JH, Cahill K, Lancaster T. **The therapy of nicotine replacement to stop smoking**. Cochrane Tobacco Addiction Group. DOI: 10.1002 / 14651858.CD000146.pub4,2012.
- 9- Cahill k; Stevens s; Pereira R; Lancaster T. **Pharmacological interventions for smoking cessation: a meta-analysis of overview and network**. Cochrane Tobacco Addiction Group DOI: 10.1002 / 14651858. CD009329.pub2 May 31, 2013.
- 10- Dios M A; Bradley J. A; Stanton C;Audet, D B.A.2, and Michael Stein,M.D. **Project IMPACT: A pharmacotherapy pilot trial investigating the abstinence and treatment adherence of Latino light smokers**. J Subst Abuse Treat. October ; 43(3): 322–330. doi: 10.1016/j.jsat. 2012.01.004.2012.
- 11-Cepeda.C.O,Salas.E.J,Devesa.A.E,Küstner.E.C,López.J.L.**Effectiveness of dentist's intervention in smoking cessation: A review**. Clin Exp Dent. 8(1):e78-83; 2016.

12- Prakash P, Belek MG, Grimes B, Silverstein S, Meckstroth R, Heckman B, Weintraub JA, Gansky SA, Walsh MM. **Dentists' attitudes, behaviors, and barriers related to tobacco-use cessation in the dental setting.** J Public Health Dent. Spring;73(2):94-102.2013.

13- Ortega F, Vellisco A, Márquez E, López-Campos JL, Rodríguez A, Los Angeles Sánchez M, et al. **Efficacy of a cognitive counseling program with and without nicotine replacement therapy in smoking cessation in hospitalized patients.** Bronconeumology Archives; 47 (1): 3 - 9, 2011.

14-Walker N, Howe C, Bullen C, Grigg M, Glover M, McRobbie H, Laugesen M, Parag V, Whittaker RO **combined effect of very low content of nicotine cigarettes, used as adjuvant to usual Quitline therapy (Nicotine and behavioral support), smoking cessation: a randomized controlled trial.** Addiction. Oct; 107 (10): 1857-1867. doi: 10.1111/13600443.2012.03906. Epub May 17, 2012.

15-Williams JH, Jones TE. **The cessation of post-smoking smoking after the use of nicotine replacement therapy during a hospital admission.** Intern Med J.Feb; 42 (2): 1549. doi: 10,1111 / j.14455994.2011.02442.2012.

16-Pai.Anuradha, Shesha Prasad. **Attempting Tobacco Cessation - An Oral Physician's Perspective.** Attempting Tobacco Cessation. DOI: 10.7314 / APJCP.13.10.4973, 2012.

17- Tonnesen P, Lauri H, Perfekt R, Mann K, Batra A. **Efficacy of a nicotine mouth spray in smoking cessation: a randomized, double-blind trial.** Eur Respir J 2012; 40: 548-554. DOI: 10.1183 / 09031936.00155811,2012.

18-Hollands GJ, Sutton S, McDermott MS, Marteau TM, Aveyard P. **Adhesion and consumption of nicotine replacement therapy and the relationship with abstinence within a smoking cessation trial in primary care.** Nicotine Tob Res September 2013; (9) 15: 1537-1544. doi: 10.1093 / ntr / ntt010. Epub 19 of February, 2013.

19-Inoue G, Rosa EF, Gomes RF, Guglielmetti MR, Corraini. P, Salles AS, Lotufo.J.P.B; Romito, G.A; Micheli.G; Pannuti.C.M. **Cessation of smoking in smokers with chronic periodontitis.** Braz J Periodontol - March - volume 23 - issue 01 - 23 (1): 62-67. 2013.

20-Mesquita AM. Avaliação de um programa de tratamento do tabagismo. **Rev. Bras. de Ter. Comp. Cogn.** Vol. XV, nº 2, 35-44. 2013.

21- Stapleton J, West R, Hajek P, Wheeler J, Vangeli E, Abdi Z, O'Gara C, McRobbie H, Humphrey K, Ali R, Strang J, Sutherland L. **Randomized study of nicotine replacement therapy (NRT), Bupropion and NRT plus bupropion for cessation of smoking: efficacy in clinical practice.** Addiction. 2013 Dec; 108 (12): 2193-2201. doi: 10,1111 / add.12304. Epub August 28, 2013.

22- Stein MD, Caviness CM, Kurth ME, Audet D, Olson J, Anderson BJ. **Varenicline for smoking cessation among smokers maintained methadone: a randomized clinical trial.** Alcohol Drugs Depend. 2013 December 1; 133 (2): 48693. doi: 10.1016 / j.drugalcdep.2013.07.005. Epub August 14, 2013.

23- Bock BC, Papandonatos GD, Dios MA, Abrams DB, Azam MM, Fagan M, Sweeney PJ, Stein MD, Niaura R. **Tobacco cessation among low-income smokers: increased motivation and nicotine patch treatment.** The nicotine Tob Res. 2014 Apr; 16 (4): 41322. doi: 10.1093 / ntr / ntt166. Epub30 of October, 2013.

24-Hsueh KC, Hsueh SC, Chou MY, Pan LF, Tu MS, McEwen A, West R. **Varenicline against the transdermal nicotine system: a 3-year followup at a clinical smoking cessation in Taiwan.** Psychopharmacology (Berl). Jul; 231 (14): 281923. doi: 10.1007 / s0021301434829.Epub 2014.

25-Koegelenberg CF, Noor F, Bateman ED, van ZylSmit RN, Bruning A, O'Brien JA, Smith C, AbdoolGaffar MS, Emanuel S, Esterhuizen TM, Irusen EM. **The efficacy of varenicline combined with nicotine replacement therapy vs varenicline alone by cessation of smoking: a randomized clinical trial.** JAMA, July; 312 (2): 15561. doi: 10,1001 / jama.2014.7195.2014.

26- LOTUFO J P B. **Avaliação do resultado terapêutico de um ambulatório antitabágico multidisciplinar.** Tese (doutorado), USP.SP,2014.

27- Ramon JM, Morchon S, Baena A, MasuetAumatell C. **Combining varenicline and nicotine stains: a randomized controlled study in smoking cessation.** BMC Med. 08 Oct 12: 172. doi: 10,1186 / s1291601401728,2014.

28-Scherphof CS, van den Eijnden RJ, Engels RC, Vollebergh WA. **Long-term efficacy of nicotine replacement therapy for smoking cessation in adolescents: a randomized controlled trial.** Alcohol Drugs Depend. 140: 21720. doi: 10.1016 / j.drugalcdep.2014.04.007. Epub 2014.

29- Schnoll R A; Goelz P M; WilkinsA V; Blazekovic S; Powers L; Leone F T; Gariti P; Wileyto P; HitsmanB. **Long-term Nicotine Replacement Therapy: A Randomized Clinical Trial.** JAMA Intern Med.April 1; 175 (4): 504-511. Doi: 10.1001.2015.

30- Baker TB, Piper ME, Stein JH, Smith SS, DM Screw, Fraser DL, Fiore MC. **Effects of Nicotine Patch vs Varenicline vs Nicotine Combination Smoking Cessation Replacement Therapy at 26 Weeks: A Randomized Clinical Trial.** Rev. Intern Med; 315 (4): 3719. doi: 10,1001 / jama. 2015.19284.2016.

31-Cunningham JA, Kushnir V, Selby P, Tyndale RF, Zawertailo L, Leatherdale ST. **Effect of Nicotine Mailing Patches on Tobacco Cessation Among Adult Smokers: A Randomized Clinical Trial.** Rev.Intern. Med.Feb; 176 (2): 18490.doi: 10,1001,2016.

32-Dios.M.A, Bradley J.A., Stanton.C., Audet.D.A., and Stein M.D. **Project IMPACT: A pharmacotherapy pilot trial investigating the abstinence and treatment adherence of Latin light smokers** *J Subst Abuse Treat.* October; 43 (3): 322-330. Doi: 10.1016 / j.jsat.01.004.2012.

33-Karl Olov Fagerström; Kevin Bridgman b. **Tobacco Damage Reduction: The need for new products that can compete with cigarettes.** *Addictive Behaviors* 39, 507-511,2014.

34- Stead LF, Pereira R, Bullen C, Mant D, Hartmann-Boyce J, Cahill K, Lancaster T. **Nicotine replacement therapy for smoking cessation.** *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 11. Art. No .: CD000146. DOI: 10.1002 / 14651858.CD000146.pub4.2012.

35-Haniok AT, Ojima M, Tanaka H, Naito M, Nakajima N, Matsuse R. **Intensive smoking cessation intervention in the dental setting.***J Dent Res.*Jan.89 (1) 66-77,2010.

36- Mcneely J, Wright S, Matthews AG, Rotrosen J, Shelley D, Buchholz MP, Curro FA .**Substance-use screening and interventions in dental practices: survey of practice-based research network dentists with current practices, policies and barriers.***J Am Dent Assoc.*Jun; 144 (6): 627-38203.

37-Lindson-Hawley, N .; Aveyard, P .; Hughes, J.R .; Lindson-Hawley, N .; Aveyard, P .; Hughes, J.R. **Abrupt cessation in smokers who want to quit.** *Cochrane Database Syst. Rev.*2012.

38-Hughes, J.R .; Rennard, S.I .; Fingar, J.R .; Talbot, S.K .; Callas, P.W .; Fagerstrom, K.O. **Efficacy of varenicline to prompt quit attempts in smokers not currently attempting to quit: A randomized placebo-controlled trial.** *Nicotine Tob. Res.*13, 955-964.2011.

39-Goelz PM, Audrain-McGovern JE, Hitsman B, et al. **The association between changes in alternative reinforcers and short-term smoking cessation.** *Drug Alcohol Depend.*138: 67-74. [PubMed: 24598122] .2014.

CAPÍTULO 2

Formulação de creme dental para terapia de reposição de nicotina: registro de patente

1. Introdução

A nicotina em si não é muito prejudicial e produtos de terapia de reposição de nicotina têm sido amplamente utilizados como um auxílio para abandonar, reduzir ou temporariamente abster de fumar por muitos anos. A nicotina é apenas uma entre as mais de 4.000 substâncias químicas do cigarro e um dos seus constituintes menos tóxicos. Os efeitos maléficos do tabagismo são largamente atribuíveis ao alcatrão, ao monóxido de carbono e a outros constituintes tóxicos da fumaça do cigarro.¹⁶

A principal via de administração de fármacos para TRN é a cavidade oral como a goma de mascar, pastilha e spray oral, desta forma parece bastante aceitável que se possa utilizar o creme dental com a mesma finalidade. Partindo deste pressuposto foi realizado uma pesquisa para formulação de um creme dental experimental contendo nicotina medicinal, que pode aumentar as taxas de sucesso no tratamento com TRN, pois ao acordar e realizar a escovação bucal, o fumante estará suprimindo a necessidade de fumar o primeiro cigarro do dia, fato comum na maioria dos fumantes com grau de tabagismo elevado, contribuindo na interrupção do tabagismo por ofertar ao organismo quantidades menores de nicotina, reduzindo os sintomas físicos de abstinência, como a irritação, dores de cabeça e dificuldade para concentração, sem expor o fumante aos efeitos nocivos dos outros componentes do tabaco, até a interrupção do hábito de fumar¹⁷.

O creme dental com nicotina, visa auxiliar na interrupção do tabagismo e ofertar ao organismo quantidades cada vez menores de nicotina pela diminuição gradativa do número de escovações dentais até o final do tratamento.

Visando aumentar as taxas de sucesso no tratamento com TRN, foi formulado um creme dental experimental (CDE) para fumantes, conforme segue a metodologia a metodologia detalhada da formulação do CDE e obtenção do registro de patente no INPI.

2. Metodologia

2.1. Delineamento experimental

Nesta pesquisa foram adotadas as medidas da resolução RDC N° 67, DE 8 de outubro de 2007 anexo I, do Ministério da Saúde (ANVISA), que dispõe sobre boas práticas de manipulação de preparações magistrais e oficinais para uso humano em farmácias. Este regulamento técnico fixa os requisitos mínimos exigidos para o exercício das atividades de manipulação de preparações magistrais e oficinais das farmácias, desde suas instalações, equipamentos e recursos humanos, aquisição e controle da qualidade da matéria-prima, armazenamento, avaliação farmacêutica da prescrição, manipulação, fracionamento, conservação, transporte, dispensação das preparações, além da atenção farmacêutica aos usuários ou seus responsáveis, visando à garantia de sua qualidade, segurança, efetividade e promoção do seu uso seguro e racional.

2.2. Análise e Preparação do Creme Dental Experimental (CDE)

A composição química do CDE foi formulada através da análise de 10

tipos de cremes dentais de composições e marcas comerciais diferentes e 6 tipos de medicamentos utilizados em diversos países para terapia de reposição de nicotina, levando em consideração a necessidade de manter preservada as propriedades da nicotina líquida após mistura com os componentes do creme dental, mantendo a fórmula homogênea e oferecendo nicotina livre, proporcionando ação rápida na reposição de nicotina.

Os cremes dentais analisados foram 5 comercializados no Brasil (Regenerate; Oral B pró saúde; Sensodyne pro-esmalte; Colgate sensitive pro-alívio e Parodontax) e 5 importados, com indicação de uso para fumantes (Pearl Drops smokers; Twin Lotus herbal; Zact Lion smokers; Red Seal smokers e Thipniyom herbal), como demonstrado na Figura 1.

Além da análise da composição química de 10 diferentes cremes dentais, também foi analisada a composição química de 6 medicamentos utilizados mundialmente na terapia de reposição de nicotina: Nicorette spray nasal; Nicorette aerossol; Nicorette goma de mascar; Niquitin strips em filme oral; Niquitin adesivo transdérmico e Niquitin pastilhas, como demonstrado na Figura 2.



Figura 1. Marcas comerciais de creme dental analisados na pesquisa.



Spray nasal

Spray bucal

Goma de mascar

Filme Intraoral

Adesivo Transdérnico

Pastilhas

Figura 2. Medicamentos de reposição de nicotina analisados na pesquisa.

2.3. Técnica de preparação do CDE

Todo o processo de preparação e manipulação dos fármacos foi realizado na Special Pharma, na cidade de São Luís – Maranhão, Brasil (Figura 3).

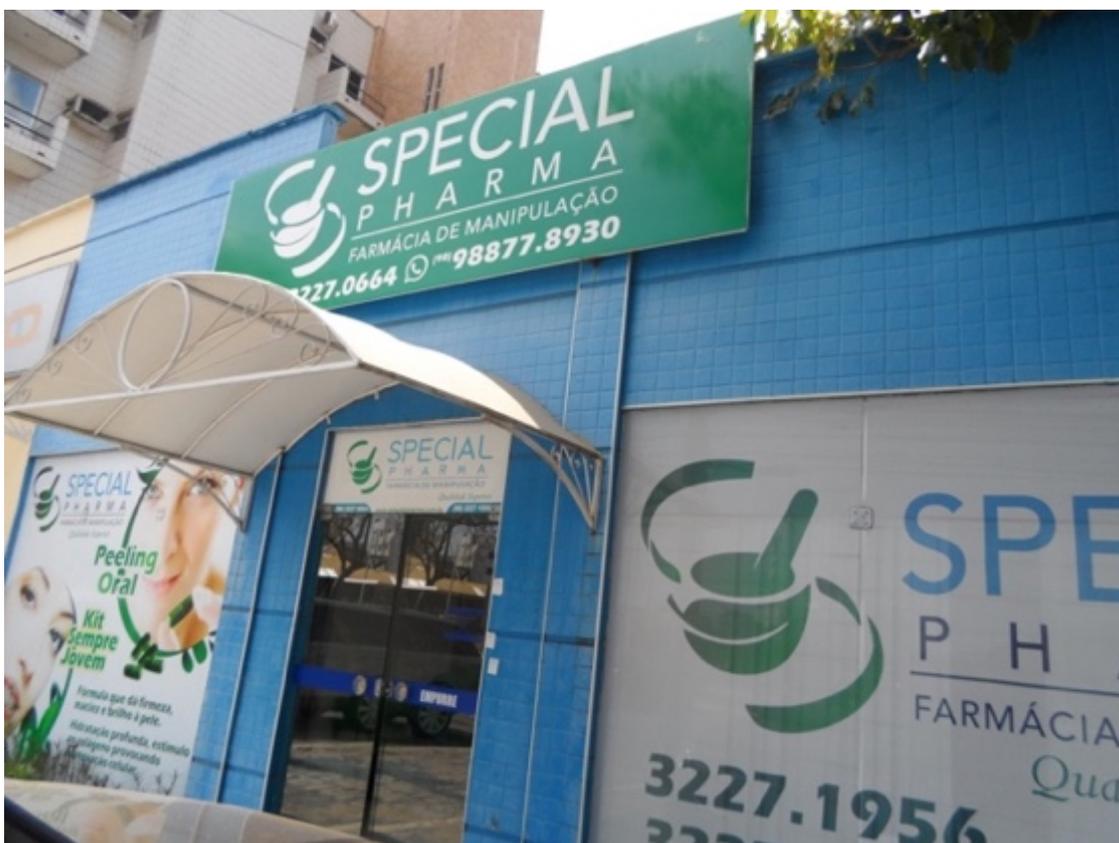


Figura 3. Farmácia de manipulação.

Previamente, foi realizado ensaios físico-químicos analíticos com as marcas comerciais dos dentífrícios e repositores de nicotina, adquiridos no mercado local e internacional, de modo a mensurarmos as quantidades de sólidos, voláteis e excipientes contidos nestas formulações, balizando assim os nossos procedimentos.

Os ensaios obedeceram a seguinte ordem conforme seguem: Análise gravimétrica: sequência de operações com objetivo de determinar a quantidade

de um constituinte em uma amostra.

Análise de umidade/voláteis e teor de sólidos totais; Análise da tensão superficial; Determinação da tensão superficial de suspensões de cremes dentais; Determinação do PH de soluções a 1% em massa; aplicação e determinação do PH; Interferências; Aparelhagem; Reagentes.

Após análises e testes dos diversos cremes dentais e repositores de nicotina avaliados, foi possível formular um composto químico experimental que mantém a nicotina livre ativa e atua na promoção da saúde bucal do fumante, composta por: CMC (Carboximetilcelulose), sorbitol líquido, sacarina sódica, xilitol, glicerol, nipagin, nipazol, aerosil, carbonato de cálcio, aroma menta, lauril sulfato sódio, água destilada e nicotina líquida (Quadro1).

Quadro 1. Composição química do CDE

Produto químico	Função
CMC-CARBOXIMETILCELULOSE	Suspensor
SORBITOL LIQUIDO	Umectante
SACARINA SÓDICA	Adoçante
XILITOL	Edulcorante
GLICEROL	Umectante
NIPAGIN	Conservante
NIPAZOL	Conservante
AEROSIL	Abrasivo
CARBONATO DE CÁLCIO	Abrasivo
AROMA MENTA P/ XAROPE	Aromatizante
LAURIL SULFATO SÓDIO	Tensoativo
AGUA DESTILADA	Veículo
NICOTINA LIQUIDA	

Foi solicitado um período de 15 dias para que todos os componentes químicos estivessem disponíveis. Para o preparo, manipulação e produção dos fármacos foram utilizados equipamentos de proteção individual (EPI) e cuidados de biossegurança em área de acesso restrito. Antes de iniciar a manipulação foi feita a separação dos compostos químicos a serem utilizados em área apropriada e demarcada previamente (Figuras 5 e 6).



Figura 5. Área restrita com uso de EPI **Figura 6.** Área de manipulação

Após a seleção dos componentes químicos e dos materiais a serem utilizados, iniciou-se a pesagem em balança digital dos compostos da **fase 1**: Foi adicionado em recipiente de vidro, suspensor carboximetilcelulose (CMC) e na sequência foi adicionado umectante sorbitol líquido, que foram pesados e depois homogeneizados por 5 minutos. (Figura 7)

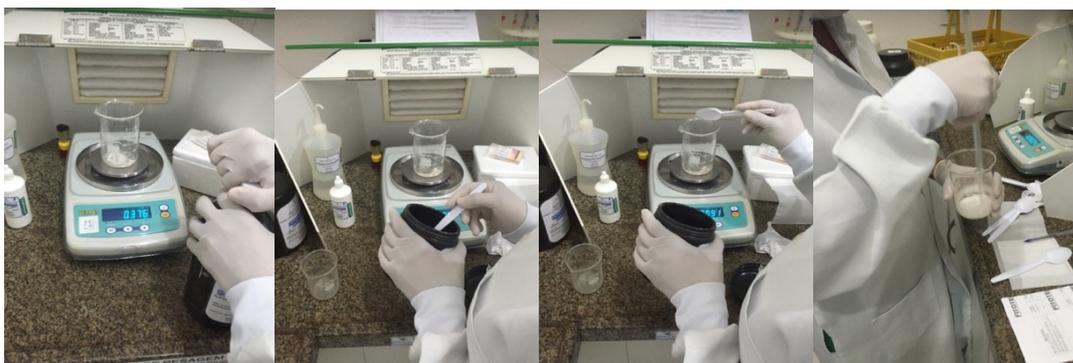


Figura 7. Fase 1: Manipulação e pesagem de cmc + sorbitol

Foi utilizado outro recipiente de vidro para manipulação dos componentes da **fase 2**, foi pesado e adicionado sacarina sódica, e bacteriostático xilitol, na sequência foi adicionado glicerol (umectante, lubrificante) e na sequência foi pesado e adicionado as soluções conservantes de parabeno, nipagin e nipazol, também foi pesado e adicionado neste mesmo recipiente os abrasivos aerosil e carbonato de cálcio. Em outro recipiente de vidro foi pesado 120ml de água destilada (veículo) e colocado em chapa aquecedora, logo após aquecer na temperatura de 70 graus, mistura a água destilada aquecida aos demais compostos químicos da fase 2 até completar a dissolução, homogeneização e resfriamento por 15 minutos (Figura 8).

**Figura 8.** Manipulação, pesagem, aquecimento e resfriamento da fase 2.

Após 15 minutos de resfriamento da fase 2, foram adicionados os compostos dos recipientes da fase 1 com os compostos do recipiente da fase 2 e compactada a mistura com um agitador mecânico, sob agitação contínua entre 500 a 1500 rpm até uniformidade de massa homogêneo – cremosa por 10 minutos até completa incorporação dos componentes químicos da fase 1 e 2. (Figura 9)



Figura 9. Agitador mecânico incorporando a fase 1 e 2.

Após incorporar os compostos químicos da fase 1 com fase 2, foi pesado e acrescentado aromatizante de menta, depois foi adicionado tensoativo lauril sulfato sódio e finalmente foi pesado e adicionado a nicotina líquida, feito a incorporação de todos os componentes da fórmula química do creme dental experimental e misturado todas as 3 fases até completa homogeneização, ficou em repouso por 24 horas, sendo envasado, rotulado e dispensado (Figura 10 e 11).



Figura 10. Adição de compostos da fase 3, homogeneização e repouso



Figura 11. Após 24 horas de repouso, envasamento e rotulagem.

As concentrações químicas dos componentes da fórmula do CDE, só serão reveladas após a publicação do registro de patente.

3. Registro de patente

3.1 Procedimentos para o pedido de Registro de Patente

Para a obtenção de uma patente, cabe ao autor da Invenção ou Modelo de Utilidade requerer a proteção legal junto ao INPI, observadas as condições e formalidades previstas na legislação. A lei 9.279/96, que regulamenta a propriedade industrial e intelectual, consiste no fato de que, com este direito assegurado, o criador da patente pode impedir que terceiros, sem o seu consentimento, possam produzir, usar, colocar a venda, vender ou importar o produto objeto da criação.

3.2 Pesquisa no banco de dados de Patentes

O primeiro passo para o registro da patente foi realizar uma pesquisa no banco de dados do INPI com o intuito de identificar a existência de patentes idênticas ou colidentes já registradas, que possam impedir ou interferir no pedido de registro. Foi realizado o cadastro no site do INPI(www.inpi.gov.br) com os dados do pesquisador para o completo acesso as informações, consulta na base de dados, pedidos de patente e acompanhamento de processos.

Na opção Consulta à Base de Dados do INPI, foi realizado buscas utilizando palavra-chave: creme dental com nicotina, creme dental, nicotina, terapia de reposição de nicotina. Na pesquisa no site do INPI, nenhum resultado

foi encontrado para creme dental com nicotina e não constou nada colidente na pesquisa ao banco de dados.

Foram realizadas outras pesquisas nos bancos de dados internacionais:http://www.google.com.br/advanced_patent_search <https://patentscope.wipo.int/search/pt/result.jsf>, não constando nenhum conflito de interesse de patentes pré-existentes relacionados ao pedido de registro de patente do creme dental com nicotina para TRN.

3.3 Determinação da natureza de proteção da patente

Após a pesquisa no sistema de busca de patentes do INPI e internacionais, foi realizada a análise da natureza de proteção de acordo com a Lei da Propriedade Industrial, através do Art. 2º, inciso I, prevê a concessão de Patente de Invenção e Patente de Modelo de Utilidade, a diferenciação entre Patente de Invenção e Patente de Modelo de Utilidade, é de suma importância para quem deseja proteger sua criação. Para determinar a definição da natureza correta, é necessário avaliar se há um aperfeiçoamento de efeito ou funcionalidade – caso de proteção como Patente de Modelo de Utilidade - ou um novo feito técnico-funcional – caso de proteção como Patente de Invenção. O inventor poderá identificar melhor a natureza (Invenção ou Modelo de Utilidade) da sua criação a partir do conhecimento prévio do estado da técnica, de modo a requerer devidamente a proteção.

3.4 Atendimento aos requisitos de patenteabilidade

Uma Invenção é patenteável quando atende simultaneamente aos três requisitos básicos: novidade, atividade inventiva e aplicação industrial (Art. 8º da LPI). Um Modelo de Utilidade é patenteável quando o objeto de uso prático (ou parte deste) atende aos requisitos de novidade na nova forma ou disposição, aplicação industrial e envolve um ato inventivo que resulte em melhoria funcional no seu uso ou na sua fabricação (Art. 9º da LPI).

Para a melhor compreensão dos requisitos de patenteabilidade, é necessária a definição do que vem a ser o "Estado da Técnica", que é constituído por tudo aquilo tornado acessível ao público antes da data de depósito do Pedido de Patente, por descrição escrita ou oral, por uso ou qualquer outro meio, no Brasil ou no exterior (Art. 11, § 1º da LPI) e deve constar no relatório descritivo do pedido de patente.

Outro aspecto importante é o período de graça, no qual não será considerada como estado da técnica a divulgação de Invenção ou Modelo de Utilidade, quando ocorrida durante os 12 (doze) meses que precederem a data de depósito ou a da prioridade do Pedido de Patente, se promovida pelo próprio inventor ou por pessoa por ele autorizada, seja em exposições, palestras ou publicações (Art. 12 da LPI).

Foi realizado uma análise prévia, antes do depósito de pedido de patente, para avaliar o estado da técnica relacionado à matéria a ser pleiteada, de modo a averiguar se a invenção era nova ou inventiva. Caso a invenção não seja nova, mas se for, por exemplo, referente a uma melhoria funcional no objeto já existente, pode ser depositado um pedido de modelo de utilidade. Neste caso, foi realizada uma atividade inventiva de formular um creme dental para atuar na

terapia de reposição de nicotina, referindo uma melhoria funcional no objeto (creme dental) já existente, desta forma foi solicitado o registro de patente de modelo de utilidade.

3.5 Elaboração do pedido de patente

Após a realização da pesquisa no banco de dados de patentes, análise da natureza da patente, comprovar o atendimento aos requisitos de patenteabilidade e conhecer o estado da técnica na atualidade, foi dado início a elaboração do pedido de patente atendendo aos procedimentos de conteúdo técnico, para dar entrada no pedido de patente, foi necessário elaborar os seguintes documentos: Relatório descritivo; Reivindicações e Resumo.

3.5.1 Relatório descritivo

Foi elaborado, iniciando com a escolha do título do pedido, que define de forma concisa, clara e precisa o escopo técnico da invenção sendo o mesmo para o requerimento, o relatório descritivo e o resumo. Foram descritos todos os detalhes que permitam um técnico da área reproduzir o objeto e indicando, a melhor forma de execução (Art. 24 da LPI) como o fornecimento da sequência de produção do creme dental e apontando o problema existente no estado da técnica e a solução proposta, especificando o setor técnico a que se destina. Além disso, o relatório, ressalta nitidamente a novidade, o efeito técnico alcançado (no caso de invenção) e as vantagens em relação ao estado da técnica.

3.5.2 Reivindicações

A redação das reivindicações é da maior importância na elaboração de um pedido de patente. A extensão da proteção conferida pela patente é determinada pelo conteúdo das reivindicações, interpretado com base no relatório descritivo e nos desenhos, ou seja, as reivindicações definem e delimitam os direitos do autor do pedido (Art. 41 da LPI). Desta maneira, as reivindicações devem ser fundamentadas no relatório descritivo, caracterizando as particularidades do pedido, e definindo de forma clara e precisa a matéria objeto da proteção, evitando expressões que acarretem em indefinições (Art. 25 da LPI).

A formulação das reivindicações, foi iniciada pelo título, enumeradas consecutivamente, em algarismos arábicos, e, obrigatoriamente, contendo uma única expressão "caracterizado por". O conjunto de disposição e forma responsável pela melhor utilização do objeto, foi caracterizado na reivindicação principal e acrescido elementos complementares em reivindicações dependentes, definidos na reivindicação principal e que não alteraram a unidade do modelo e seu funcionamento.

3.5.3 Resumo

Foi feita uma descrição sumária do objeto do pedido de patente, iniciando pelo título, ressaltando de forma clara a matéria objeto de proteção, contendo 185 palavras, e 22 linhas de texto. Englobando as características técnicas, a solução para o problema descrito e seus principais usos, tendo como finalidade principal facilitar a busca do pesquisador nos Bancos de Patentes.

3.6 Procedimentos para depósito do pedido de patente

3.6.1 Documentos necessários para o depósito

O Pedido de Patente de Invenção ou de Modelo de Utilidade, deve conter, além do conteúdo técnico, um requerimento – formulário FQ001 “Depósito do Pedido de Patente”, disponível no portal do INPI, acessando “Formulários”, e o comprovante do pagamento da retribuição relativa ao depósito (GRU) (Art. 19 da LPI). Para retirar a GRU foi necessário o cadastro com senha e login no portal do INPI (FIGURA 12).

Roteiro a seguir:

1. Acessar o Portal oficial do INPI: www.inpi.gov.br
2. Acessar a opção “Cadastro no e-INPI” disponível na capa do portal.
3. Nesta página – Cadastro nos Serviços INPI, cadastrar-se conforme a opção “Cliente” ou “Advogado ou Procurador”.
4. Caso seja aceito o Termo de Adesão pressionar “eu aceito” para abrir a página de cadastro.
5. Preenchê-lo e clicar em “salvar”.
6. Acessar o link “Emita a GRU” no “Acesso rápido” na capa do portal, entrar com seu login e senha, e clicar em “OK”.
7. Escolher a unidade “Patente de Invenção e Modelo de Utilidade”.
8. Escolher o serviço ou digitar o código do serviço, e teclar “enter”.
9. Em “Peticionamento”, informar como será a apresentação do serviço, em papel ou eletrônica e em “Natureza”, escolha a natureza do depósito, e clicar em “Confirma”.

ação. Para enviar os documentos para o INPI, foi necessário, previamente, o credenciamento do certificado digital no Sistema e-depósito. Ou seja, precisa ter um dispositivo de certificação digital (certificado de software, token ou smartcard) neste caso foi utilizado um dispositivo token para ter condições de assinar eletronicamente os documentos enviados de acordo com os padrões estabelecidos pela ICP-Brasil.

3.6.2 Acompanhamento do depósito do pedido

Os atos, despachos e decisões do INPI relativos a Propriedade Industrial são publicados na Revista de Propriedade Industrial – RPI, disponível gratuitamente no portal do INPI semanalmente. A fim de facilitar a leitura, adota-se uma tabela de códigos de despachos e um índice numérico remissivo, disponibilizados nas páginas iniciais da RPI, que permitem a identificação do andamento do pedido ou da patente. O usuário deve acompanhar seu pedido pela RPI com o número atribuído ao mesmo. O requerimento do pedido de patente é notificado na RPI com o código de despacho 2.10. Segue-se o exame formal relativo às disposições do Art. 19 da LPI e/ou às demais disposições quanto à sua forma. Se tais disposições não tiverem sido atendidas, as exigências formais serão publicadas com o código de despacho 2.516.

O pedido será mantido em sigilo por 18 (dezoito) meses a contar da data de prioridade mais antiga (Art. 30 da LPI). Decorrido esse prazo, o pedido será publicado (código de despacho 3.1).

Á partir do protocolo a patente já terá direito a proteção legal, ou seja, direito a prioridade em todo território nacional. A contar da data do pedido de registro da patente no Brasil, teremos 12 meses para solicitar o registro da

patente em outro país via PCT. Caso expire este prazo, a patente estará protegida somente no Brasil e torna-se domínio público em outros países.

4. Resultados e impactos esperados

A principal contribuição deste projeto ao conhecimento científico é produzir um produto de reposição de nicotina eficiente na cessação do tabagismo. O conhecimento gerado por esta pesquisa é importante considerando que o tabagismo é a principal causa de morte evitável no mundo e seu tratamento gera custos financeiros enormes. “A principal atividade das universidades é a formação de recursos humanos, nos níveis formais superiores. Portanto, as universidades têm um papel decisivo na formação da cultura da propriedade intelectual e seria de se esperar que os cursos universitários equipassem os estudantes com alguns conceitos e habilidades básicos”.

Como mecanismo de transferência de resultados, espera-se a formação de recursos humanos capacitados na área de tabagismo, incluindo professores, alunos de graduação e de Pós-graduação *Stricto sensu*, bem como a difusão do conhecimento gerado a partir da publicação de artigos científicos, monografia, dissertação, apresentação de resultados em congressos nacionais e internacionais. Conseqüentemente, o aumento quantitativo e qualitativo da publicação de artigos gerados contribuirá na melhoria da produtividade científica dos pesquisadores envolvidos. O incremento das atividades de pesquisas nos laboratórios do UniCEUMA também favorecerá o desenvolvimento da graduação e pós-graduação, proporcionando resultados que contribuam para o desenvolvimento regional e fortalecimento da pesquisa científica.

As contribuições tecnológicas deste projeto estão no possível depósito de patente a partir das conclusões dos resultados alcançados e estudados. Além disso, os resultados obtidos fornecerão subsídios importantes para o desenvolvimento de medidas de controle e terapia a serem aplicadas e investigadas em ensaios clínicos futuros.

5. Considerações finais

O CDE deve assegurar ao usuário eficiente finalidade não só de limpeza, mas ainda de efeitos terapêuticos, que previnam contra os fatores desencadeantes da vontade de fumar e os sintomas de abstinência, necessitando comprovar sua eficácia em experimentos clínicos.

O registro de patente, dos conhecimentos gerados nas instituições de ensino deve ser apoiado, sugere-se, que a decisão sobre o patenteamento ou não do produto ou processo gerado não fique a cargo exclusivamente do pesquisador. Sendo necessário a criação do núcleo de inovação tecnológica na Instituição e que as patentes requeridas por meio da Instituição sirvam para pontuar na avaliação dos pesquisadores. A eficácia da TRN, bupropiona e vareniclina é bem estabelecida por forte base de evidências e mais estudos de TRN versus placebo não são susceptíveis de modificar os benefícios e riscos conhecidos deste tratamento.

Espera-se a formação de recursos humanos capacitados na área de tabagismo, incluindo professores, alunos de graduação, pós-graduação e difusão do conhecimento gerado a partir da publicação de artigos científicos, monografia, dissertação, apresentação em congressos nacionais e internacionais. O incremento das atividades de pesquisas nos laboratórios do UniCEUMA também favorecerá o desenvolvimento da graduação e pós-graduação, proporcionando resultados que contribuam para o desenvolvimento regional e fortalecimento da pesquisa científica.

É necessário, estudos clínicos que comprovem a eficácia do CDE com nicotina, além de testar sua aceitabilidade e possíveis efeitos adversos.

Referências

1. WHO. **Global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2015**. World Health Organization are available on the WHO website,2015.
2. Neto.CJB,Rosa.EF,Pannuti.CM,Romito.GA.**Smoking and periodontal tissues: a review**. Braz Oral Res.;26 Suppl 1:25-31. Review.PMID:23318741,2012.
3. Gonzalez M, Sanders-Jackson A, Glantz SA. **Association of strong smoke-free laws with dentists' advice to quit smoking, 2006-2007**. Am J Public Health. 2014 Apr;104(4): e88-94. doi: 10.2105/AJPH.2013.301714. Epub 2014.
4. Warno KS. **Effectiveness of tobacco counseling in the dental office**. J Dent Educ.Sep;66(9):1079-87. Review.PMID:12374269,2002.
5. Barbosa MR; Castro ML; Lacerda DK; Neto, MAS. **Cessação do tabagismo no Brasil: revisão da literatura. Interdisciplinar**. Revista Eletrônica da Univar ;n. 6 p. 76 – 81.2011.
6. Brasil. Ministério da Saúde/SNVS. Portaria nº 761,21 de junho de 2016,valida as **orientações técnicas do tratamento do tabagismo constantes no protocolo clínico e diretrizes terapêuticas dependência a nicotina**. Diário oficial da República Federativa do Brasil. Brasília,22 junho de 2016.
7. Tonnesen P, Lauri H, Perfekt R, Mann K, and Batra A. **Efficacy of a nicotine mouth spray in smoking cessation: a randomized** double-blind trial; Eur Respir J 2012; 40: 548–554
8. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Hartmann-B. J, Cahill K, Lancaster T. **Nicotine replacement therapy for smoking cessation**. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 11. Art. No.: CD000146. DOI: 10.1002/14651858.CD000146.pub4.2012.
9. Otero UB; Perez CA; Szklo M; Esteves GA; Pinho MM; Szklo AS; Turci SRB. **Ensaio clínico randomizado: efetividade da abordagem cognitivo comportamental e uso de adesivos transdérmicos de reposição de nicotina, na cessação de fumar, em adultos residentes no Município do Rio de Janeiro, Brasil**. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 22(2):439-449, fev, 2006.
10. Lei Wu, Samio Sun, Yao He and Jing Zeng. **Effect of Smoking Reduction Therapy on Smoking Cessation for Smokers without an Intention to Quit: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials**. Received: 8 July 2015 / Accepted: 20 August 2015 / Published: 25 August 2015.

11. Midori KE. **A importância da utilização de terapia antitabagismo para pacientes dependentes.** Trabalho de conclusão de curso de Odontologia, Porto Alegre RS, 2013.
12. Silva, A.R. **Creme dental com óleo de nim (azadirachta indica a. de jussieu): uma inovação como alternativa de desenvolvimento local em assentamentos rurais.** Dissertação apresentada como exigência parcial para obtenção do título de mestre. Campo Grande, MS, 2006.
13. Martins WHL. **Produção científica – publicação versus patente: o caso CPGEI-UTFPR.** 2010. 82 f. Dissertação (Mestrado em Engenharia de Produção) – Programa de Pós-Graduação em Engenharia de Produção, Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Ponta Grossa. 2010.
14. Brasil. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC Nº 67, DE 8 DE OUTUBRO DE 2007 Dispõe sobre Boas Práticas de Manipulação de Preparações Magistrais e Oficiais para Uso Humano em farmácias.** Diário Oficial da República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 2007.
15. Godinho CJ; Grippi MF; Costa IC. **Avaliação clínica do uso de dois novos cremes dentais no tratamento da hipersensibilidade dentinária.** RPG Rev. Pós Grad. 18(2):72-8, 2011.
16. Reis AR, Pereira ALA, Lopes FF, Alves CMC, Pereira AFV. **Influence of smoking cessation time on periodontal condition.** J Health Sci Inst. 30 (1): 31-6, 2012.
17. Fagerström KO; Bridgman K. Tobacco Damage Reduction: **The Need for New Products That Can Compete With Cigarettes.** Addictive Behaviors 39, 507-511, 2014.
18. Brasil. **Ministério do Desenvolvimento, da Indústria e Comércio Exterior Instituto Nacional da Propriedade Industrial INPI; Manual para o depósito de patentes,** diretoria de patentes; Rio de Janeiro, 2015.