

# Citisiniclina no Tratamento Farmacológico da Cessação Tabágica: Uma Revisão Baseada na Evidência

## *Cytisinicline in the Pharmacological Treatment of Smoking Cessation: An Evidence Based Review*

Ana Filipa Vicente<sup>1\*</sup>, Olena Lourenço<sup>1</sup>

\*Autor Correspondente/Corresponding Author:

Ana Filipa Vicente [anaf\_vicente@hotmail.com]

Rua do Cabeço n.º 1.ª C tem 2580-176 Meca, Alenquer, Portugal

ORCID iD: 0000-0001-8334-5239

### RESUMO

**INTRODUÇÃO:** O tabagismo traduz-se em elevada morbi-mortalidade. Deixar de fumar tem benefícios em qualquer idade. O objetivo desta revisão   determinar o nível de evidência da prescri o de citisiniclina (citisina) no tratamento farmacológico da cessa o tabágica (CT).

**METODOLOGIA:** Realizou-se a 9 de dezembro de 2021 uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados de estudos publicados nos últimos 10 anos, em inglês e português, utilizando os termos MeSH: "cytisine" e "smoking cessation". Para estratificar o nível de evidência e a força de recomenda o, foi utilizada a escala SORT da American Academy of Family Physicians.

**RESULTADOS:** Foram encontrados 153 artigos, tendo sido selecionados 14 artigos: 2 meta-análises, 7 revisões sistemáticas e 5 ensaios clínicos controlados randomizados.

**CONCLUSÃO:** Concluiu-se que a citisiniclina apresenta efeitos benefícios na CT, com efeitos secundários ligeiros, pelo que evidência atual permite recomendar a citisiniclina na terapêutica farmacológica da CT (nível de evidência 1, grau de recomenda o A).

**PALAVRAS-CHAVE:** Cessa o Tabágica; Citisiniclina

1. USF Vila Presépio (ACES Estu rio do Tejo), Alenquer, Portugal.

Recebido/Received: 23/03/2022 - Aceite/Accepted: 21/09/2022 - Publicado online/Published online: 24/11/2022 - Publicado/Published: 31/12/2022

  Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Gazeta M dica 2022. Reutiliza o permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutiliza o comercial.   Author(s) (or their employer(s)) and Gazeta M dica 2022. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

**ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** Smoking results in high morbidity and mortality. Quitting smoking has benefits at any age. The objective of this review is to determine the level of evidence of prescribing cytisine in the pharmacological treatment of smoking cessation (SC).

**METHODOLOGY:** On 9 December 2021, a bibliographic search was conducted in data bases of studies published in the last 10 years, in English and Portuguese, using the terms MeSH “cytisine” and “smoking cessation”. To stratify the level of evidence and the strength of recommendation, the SORT scale of the American Academy of Family Physicians was used.

**RESULTS:** We found 153 articles: 14 articles were selected, including 2 meta-analysis, 7 systematic reviews and 5 randomized controlled clinical trials.

**CONCLUSION:** We conclude that cytisine has beneficial effects on SC, with mild side effects. The current evidence allows recommending cytisine in the pharmacological therapy of SC (level of evidence 1, strength of recommendation A).

**KEYWORDS:** Cytisine; Smoking Cessation

**INTRODUÇÃO**

O consumo de tabaco continua a ser um dos mais importantes problemas globais de saúde pública.<sup>1</sup> Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) morrem por ano cerca de 8,2 milhões de pessoas, das quais cerca de 7 milhões devido ao consumo de tabaco e 1,2 milhões devido à exposição ao fumo ambiental.<sup>1</sup> Na União Europeia, estima-se que o tabaco contribua para mais de 700 mil mortes anuais. Cerca de metade dos fumadores morre precocemente, perdendo em média cerca de 14 anos de expectativa de vida (European Commission, 2021).<sup>1</sup> De acordo com as últimas estimativas elaboradas pelo Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), em 2019 morreram em Portugal 13 559 pessoas por doenças atribuíveis ao tabaco (11,7% dos óbitos).<sup>1</sup> Em 2020, segundo estimativas da OMS, a prevalência global do uso de tabaco na população com 15 ou mais anos era de 22,8% (1326 milhões de consumidores), 37,5% do sexo masculino e 8,0% do sexo feminino (OMS, 2019).<sup>1</sup> Segundo a mesma fonte, a Região Europeia da OMS apresentava, em 2020, uma prevalência estimada de consumo de tabaco, na população com 15 ou mais anos, de 25,6% (193 milhões) de consumidores, 32,5% homens e 18,7% mulheres (OMS, 2019).<sup>1</sup> De acordo com o último Inquérito Nacional de Saúde (INS), em 2019, 17,0% da população residente em Portugal com 15 ou mais anos era fumadora de tabaco (incluindo o tabaco aquecido); 1,3 milhões de pessoas (14,2%) fumavam diariamente e 248 mil (2,8%) faziam-no ocasionalmente.<sup>1</sup> O sexo masculino registou uma prevalência de fumadores de 23,9%, o sexo feminino de 10,9%.<sup>1</sup> A prevalência de consumo diário foi de 14,2%; 20,2% em homens e 9,0% em mulheres.<sup>1</sup>

Todas as formas de tabaco são nocivas à saúde, não existindo um nível seguro de exposição.<sup>1</sup> A cessação tabágica tem benefícios em qualquer idade.<sup>1</sup>

Deixar de fumar com apoio comportamental e tratamento farmacológico aumenta de modo significativo o sucesso das tentativas.<sup>1</sup>

A terapêutica farmacológica recomendada na CT inclui a terapêutica de substituição de nicotina (TSN), nas suas diferentes formulações farmacêuticas, a vareniclina e o bupropiom. A nortriptilina e a clonidina são considerados como fármacos de segunda linha. Desde meados de 2021 que a vareniclina está indisponível no mercado. A necessidade da sua substituição enquanto opção terapêutica segura e eficaz suscitou interesse crescente pela citisiniclina, o antepassado esquecido dos agonistas parciais dos recetores da nicotina.

A citisiniclina não é um fármaco novo, tem sido usada com segurança para a CT na Europa Oriental desde 1960.<sup>3</sup> É derivado, principalmente, da planta *Cytisus laburnum* (que inspirou o desenvolvimento da vareniclina) e é um agonista parcial do recetor nicotínico  $\alpha 4\alpha 2$  da acetilcolina, responsável pelos efeitos centrais da nicotina.<sup>3</sup>

A citisiniclina é também conhecida por citisina, sendo que o nome citisiniclina é o INN (*international nonproprietary name*) aprovada pelo OMS (Organização Mundial de Saúde). No entanto é usual a utilização do nome citisina para identificar a substância ativa.

A citisiniclina oral atinge o pico de concentração 2 horas após a toma, é excretada inalterada por via renal, sem metabolismo hepático, diminuindo o risco de interações medicamentosas.<sup>3</sup>



**FIGURA 1.** Método de seleção dos artigos.

As contraindicações ao seu uso são: hipertensão arterial, aterosclerose avançada, gravidez e amamentação.<sup>3</sup> Os efeitos adversos são principalmente gastrointestinais (dispepsia e náusea) e distúrbios do sono, que são autolimitados.<sup>3</sup>

## OBJETIVO

Atendendo à importância do tabagismo na prática clínica e perante a escassez das opções farmacológicas para a cessação tabágica (CT) consideramos pertinente o estudo de alternativas terapêuticas. O objetivo desta revisão foi determinar o nível de evidência da eficácia de citisiniclina (citisina) no tratamento farmacológico da CT.

## METODOLOGIA

Realizou-se a 9 de dezembro de 2021 uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados National Guideline Clearinghouse, Cochrane Library, Canadian Medical Association Practice Guidelines InfoBase, DARE, Bandolier, Evidence based Medicine online e PubMed, de estudos nos últimos 10 anos, em inglês e português, utilizando os termos MeSH: “cytisine” e “smoking cessation”. Para estratificar o nível de evidência e a força de recomendação,

foi utilizada a escala SORT da American Academy of Family Physicians. Foram excluídos artigos de opinião e notícias. Critérios de inclusão: PICO (População – adultos motivados para cessação tabágica; Intervenção: prescrição de citisiniclina (citisina); Comparação – outros tratamentos, placebo ou ausência de tratamento; *Outcome*: cessação tabágica).

## RESULTADOS

Foram encontrados um total de 153 artigos. Destes foram excluídos 13 artigos por serem repetidos, excluídos 90 artigos pelo título, 8 dos artigos foram excluídos por tratar-se de comentários; 2 artigos foram excluídos por estarem escritos noutra língua; 2 excluídos após leitura do *abstract*, 18 foram excluídos após leitura do artigo na íntegra, 11 excluídos por texto integral inacessível. Assim, foram selecionados 14 artigos que cumpriam os critérios de inclusão (Fig. 1): 2 meta-análises, 7 revisões sistemáticas e 5 ensaios clínicos controlados randomizados.

Após análises dos 14 artigos incluídos nesta revisão, verificámos que em todos eles a citisiniclina (citisina) mostrou benefícios na cessação tabágica com poucos efeitos secundários e bem tolerados (Tabela 1).

TABELA 1. Resumo dos artigos selecionados.

Referência	Fonte	Metodologia	Resultados	Conclusões	NE	FR
Courtney RJ, <i>et al</i> (2021) <sup>4</sup>  Effect of Cytisine vs Varenicline on Smoking Cessation - A Randomized Clinical Trial	JAMA. 2021;326:56-64	Ensaio Clínico Randomizado Controlado Número total de participantes (n) = 1452. Estudo incluiu 2 braços: citisina (n = 725) 1,5 mg, 6x dia inicialmente e depois com redução gradual ao longo dos 25 dias vs vareniclina (n = 725), 0,5 mg com titulação até 1 mg, 2x dia ao longo de 84 dias (12 semanas).	Dos 1452 participantes que foram randomizados a idade média foi de 42,9 anos; 742 (51,1%) eram mulheres; 1108 (76,3%) completaram o estudo. Verificou-se uma taxa contínua de abstinência aos 6 meses de 11,7% para o grupo da citisina e de 13,3% para o grupo da vareniclina. O auto-reporte de efeitos adversos foi menos frequente no grupo da citisina (997 eventos nos 482 participantes) comparativamente com o grupo da vareniclina (1206 eventos nos 510 participantes) e a taxa de incidentes foi de 0,88.	Entre os fumadores motivados para CT, o tratamento com citisina durante 25 dias, comparativamente com o tratamento com vareniclina durante 84 dias, não demonstrou inferioridade na CT.	1	A
Walker N, <i>et al</i> (2021) <sup>5</sup>  Cytisine versus varenicline for smoking cessation in New Zealand indigenous Māori: a randomized controlled trial	Addiction. 2021;116:2847-58	Ensaio clínico randomizado controlado Número total de participantes = 679 fumadores (citisina vs vareniclina) tratados durante 12 semanas e avaliados aos 1, 3, 6 e 12 meses após a cessação tabágica.	Verificou-se que a taxa de abstinência aos 6 meses foi de 12,1% para a citisina vs 7,9% para a vareniclina (RR = 4,29%, 95% IC = -0,22 até 8,79; RR = 1,55; 95% IC = 0,97-2,46 respectivamente). Auto-reporte de efeitos adversos aos 6 meses ocorreu significativamente mais frequentemente no grupo da vareniclina (p<0,001) comparado com o grupo da citisina.	Citisina é pelo menos tão eficaz como a vareniclina na CT, com significativamente menos efeitos adversos.	1	A
Nides M, <i>et al</i> (2021) <sup>6</sup>  A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase 2b Trial of Cytisinicline in Adult Smokers (The ORCA-1 Trial)	Nicotine Tobacco Res. 2021;1656-63	Ensaio clínico controlado randomizado Número total de participantes = 254 tratados com citisina (1,5 e 3 mg) vs placebo	Terapêutica com Citisina resultou numa maior redução do número de cigarros fumados durante o tratamento vs placebo ( <i>outcome</i> primário), taxas de abstinência superiores no final do tratamento e maior taxa de abstinência contínua às 4 semanas após tratamento vs placebo. A posologia de 3 tomas por dia para a citisina apresentou uma taxa de abstinência estatisticamente superior, de 27% para dose de 1,5 mg e de 30% para a dose de 3 mg, comparativamente com 8% para o placebo. Não houve problemas na segurança, tanto para a dose de 1,5 mg como de 3 mg de citisina independentemente do esquema de administração.	Com base no esquema de doses simples, excelente tolerabilidade e melhor taxa de abstinência contínua, a Citisinicline 3 mg, 3 tomas por dia foi selecionada para futuros estudos de Fase 3.	1	A
Tutka P, <i>et al</i> (2019) <sup>7</sup>  Cytisine for nicotine addiction treatment: a review of pharmacology, therapeutics and an update of clinical trial evidence for smoking cessation	Addiction. 2019;114:1951-69.	Revisão sistemática Encontrados um total de 523 estudos, dos quais 8 foram incluídos para a análise.	Citisina demonstrou resultados positivos em diversos ensaios clínicos controlados e randomizados recentes em médios e grandes fumadores. Numa meta-análise confirmou-se evidência clara de superioridade da eficácia da citisina vs placebo. O mais recente estudo sobre citisina demonstrou que é superior à TSN na CT. A citisina foi bem tolerada em ensaios clínicos, sem efeitos secundários graves, mas é provável que o tratamento esteja associado a mais efeitos secundários que a TSN. Revisões futuras devem abordar os dados de segurança, particularmente em fumadores com alterações neuropsiquiátricas ou cardiovascular e uso de outras medicações.	A citisina é considerada atualmente uma farmacoterapia de primeira linha para a CT em países onde o acesso à TSN ou vareniclina é limitada devido à disponibilidade ou custo.	1	A

Referência	Fonte	Metodologia	Resultados	Conclusões	NE	FR
Cahill K, <i>et al</i> (2016) <sup>8</sup>  Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation	Cochrane Database Syst Rev.	Revisão sistemática Foram incluídos estudos controlados randomizados que compararam os esquemas terapêuticos com antagonistas parciais de nicotina vs placebo na CT. Também foram incluídos estudos de comparações com bupropion e TSN. Foram excluídos os ensaios que não reportaram um mínimo de 6 meses de <i>follow-up</i> .	Dois ensaios clínicos (937 fumadores) concluíram que mais participantes que tomaram citisina deixaram de fumar em comparação com placebo no <i>follow-up</i> mais longo, com RR 3,98 (IC 95%; 2,01 a 7,87; evidência de baixa qualidade). Um estudo recente (1310 participantes) comparando a citisina com TSN encontraram benefício para a citisina aos 6 meses (RR 1,43; IC 95% 1,13 a 1,80).	A citisina aumenta o sucesso da CT, apesar das taxas absolutas de CT terem sido modestas em 2 estudos recentes. Estudos futuros com a citisina podem testar regimes mais prolongados e com suporte comportamental mais intensivo.	1	A
Prochaska J, <i>et al</i> (2016) <sup>9</sup>  The Past, Present, and Future of Nicotine Addiction Therapy	Annu Rev Med. 2016;67:467-86	Revisão sistemática Sumariza a evidência do tratamento farmacológico combinado e técnicas de aconselhamento para tratar a adição à nicotina.	Em meta-análises, o efeito ter-apêutico da citisina foi comparável aos efeitos publicados para TSN, bupropion, nortriptilina e clonidina e foi ainda mais forte quando restrito aos 2 ensaios clínicos randomizados controlados mais recentes e de maior qualidade com placebo (RR = 3,98; 2,01-7,87 CI). As taxas absolutas de CT a longo prazo, no entanto, foram modestas (8,5% para citisina vs 2,1% para placebo a 1 ano), atribuídas ao suporte comportamental mínimo fornecido nos locais estudados: Polónia e Quirguistão, nações ainda bastante permissivas com o uso de tabaco em público. Recentemente, um ensaio clínico randomizado de eficácia comparativa na Nova Zelândia reportou 22% de taxa de abstinência aos 6 meses de <i>follow-up</i> comparativamente com 15% para a TSN (adesivo) (RR = 1,4; 1,1-1,8 CI). Os efeitos secundários reportados foram primariamente gastrointestinais, incluindo desconforto abdominal, boca seca, dispepsia e náusea.	Com base em dados de eficácia existentes, a citisina deve ser considerada como uma ajuda na cessação, especialmente quando outras terapêuticas não estão disponíveis ou são inacessíveis.	1	A
Siddiqui F, <i>et al</i> (2016) <sup>10</sup>  Updated evidence-based guide to smoking cessation therapies	Br J Community Nurs. 2016;21:607-61	Revisão sistemática Guia prático, acessível e baseado na evidência, sobre terapias para a CT. Resume as evidências de revisões de Cochrane relevantes sobre intervenções na CT, em consonância com as recomendações do NICE (2008) e visão contemporânea das teorias e técnicas de mudança comportamental.	O uso de citisina mostrou ter benefício na CT em comparação com placebo (RR 3,98, IC 95% 2,07-7,87). A citisina também mostrou benefício quando comparado com a TSN (RR 1,43; IC 95% 1,13-1,80) com taxas de abstinência de 21,8% vs 15,3% aos 6 meses (Cahill <i>et al</i> , 2016). Os efeitos adversos com a citisina incluem alterações gastrointestinais, alterações no sono, náuseas e vômitos; as taxas para esses eventos são significativamente superiores ao placebo (West <i>et al</i> , 2011) e que a TSN (Walker <i>et al</i> , 2015).	As farmacoterapias (TSN, bupropion, nortriptilina, vareniclina e citisina) são individualmente eficazes na CT.	1	A
West R, <i>et al</i> (2015) <sup>11</sup>  Health-care interventions to promote and assist tobacco cessation: a review of efficacy, effectiveness and affordability for use in national guideline development	Addiction. 2015;110:1388-403	Revisão sistemática Objetivo do estudo: definir eficácia e disponibilidade das diferentes intervenções no processo de CT, resumir indicações dos mesmos para elaboração das linhas orientadoras no âmbito de CT e rever programas de intervenção intensiva existentes nos sistemas de saúde de vários países.	Terapêutica com TSN, bupropiona, nortriptilina, vareniclina e citisina podem contribuir na ajuda à CT quando administrados concomitantemente com apoio comportamental. Destes, a citisina e a nortriptilina são globalmente acessíveis. O aconselhamento breve por um profissional de saúde, contactos telefónicos, mensagens de texto automatizadas, folhetos, a citisina e nortriptilina são intervenções de saúde globalmente acessíveis para promover e auxiliar na CT.	A citisina quando usada por fumadores de ≥15 cigarros/dia (de acordo com vários ensaios clínicos controlados randomizados) aumenta a taxa de abstinência aos 6-12 meses em 6% quando comparado com placebo. A avaliação desta revisão é que a citisina é efetiva na CT nos médios a grandes fumadores.	1	A

Referência	Fonte	Metodologia	Resultados	Conclusões	NE	FR
Leaviss J, <i>et al</i> (2014) <sup>12</sup>  What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of cytisine compared with varenicline for smoking cessation? A systematic review and economic evaluation	Health Technol Assess. 2014;18	Revisão sistemática Incluídos 23 estudos randomizados com um total de 10 610 participantes. Desses, 21 estudos descrevem uso de varenicline em esquema de titulação da dosagem e 2 estudos com uso de citisina em dose <i>standard</i> .	Verificou-se que o tratamento com a citisina foi mais eficaz do que placebo (RR = 4,27, IC 95% 2,05 a 10,05), assim como tratamento com dose <i>standard</i> de varenicline (RR 2,58, IC 95% 2,16 a 3,15). Nos estudos comparativos entre uso de citisina vs placebo não houve diferenças significativas no registo de cefaleias e náuseas, não foram registados casos de insónia e sonhos anormais em nenhum dos braços de estudo.	Ambas as opções terapêuticas (varenicline e citisina) são eficazes na CT quando comparados ao placebo. No entanto, a citisina parece ter vantagem sobre a varenicline na avaliação de custo-eficácia dos tratamentos.	1	A
Maity N, <i>et al</i> (2014) <sup>13</sup>  Role of nicotine receptor partial agonists in tobacco cessation	Indian J Psychiatry. 2014;56:17-23	Revisão sistemática Foram identificadas 517 publicações no PubMed, 140 publicações no Google para citisina durante os anos de 2005-2013. Identificaram 6 revisões da Cochrane sobre agonista parcial do receptor da nicotina/ intervenção farmacológica para a dependência da nicotina.	O primeiro estudo controlado randomizado da Citisina vs placebo foi publicado em 1968. Até 1984 foram publicados mais 4 estudos, 2 dos quais de ensaios clínicos controlados randomizados. O tamanho da população de estudo desses estudos controlados por placebo variou de 200 a 600. Todos esses estudos relataram que a citisina é significativamente mais eficaz que o placebo. O estudo mais influente que gerou muito interesse pela citisina foi publicado no NEJM em 2011. Uma meta-análise, incluindo 7 ensaios clínicos randomizados, relatou que a citisina foi significativamente mais eficaz do que os comparadores, ou seja, RR = 1,59; IC 95%: 1,43-1,75. Em 2 estudos, a citisina foi significativamente mais eficaz que o placebo, aumentando a probabilidade de sucesso em mais de três vezes (RR = 3,29; IC 95%: 1,84-5,90). Esses dois estudos são de 6 meses a 1 ano de seguimento. Os dados de segurança para a citisina não existem, pois não foram estudados sistematicamente. Citisina tem sido usada em milhares de fumadores nas últimas quatro décadas sem nenhum relato de reações adversas. Os estudos clínicos não mostraram diferenças significativas entre a citisina e o placebo nos efeitos adversos. Numa meta-análise, o efeito colateral relatado mais frequente foi gastrointestinal em comparação ao placebo. Em alguns estudos anteriores, houve relatos de eventos adversos graves, como dor renal, uma rhabdomiólise, 2 tentativas de suicídio por overdose. Os dados sobre pressão arterial e frequência cardíaca são contraditórios.	Citisina é um fármaco antigo que tem mostrado ser custo-efetivo e pode ser uma alternativa viável, com estudos de segurança em larga escala a serem gerados.	1	A
Walker N, <i>et al</i> (2014) <sup>14</sup>	N Engl J Med. 371;2353-62	Ensaio clínico controlado randomizado Estudo incluiu 1310 adultos.	Em 1 mês, a CT foi relatada por 40% dos participantes que receberam citisina (264 de 655) e 31% dos participantes que receberam TSN (203 de 655), para uma diferença de 9,3 pontos percentuais (intervalo confiança de 95%, 4,2 a 14,5). A eficácia da citisina na abstinência tabágica contínua foi superior à da TSN na 1ª semana, aos 2 meses e 6 meses. Ao analisar-se subgrupos, a citisina foi superior à TSN entre as mulheres e não demonstrou inferioridade nos homens. O auto-reporte de efeitos adversos nos 6 meses ocorreu mais frequentemente com a citisina (288 eventos em 204 participantes) do que no grupo da TSN (174 eventos entre 134 participantes). Os efeitos secundários foram principalmente náuseas, vômitos e alterações do sono.	Citisina é superior do que TSN para a cessação tabágica a curto e longo prazo ( $p = 0,003$ ). A citisina é uma ajuda efetiva para a CT, como primeira linha de tratamento na dependência tabágica. Os efeitos adversos mais comuns são náuseas, vômitos e distúrbios do sono.	1	A

Referência	Fonte	Metodologia	Resultados	Conclusões	NE	FR
Hajek P, <i>et al</i> (2013) <sup>15</sup>  Efficacy of cytisine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis	Thorax. 2013;68:1037-42	Revisão sistemática e meta-análise Foram incluídos 9 estudos na revisão sistemática, dos quais 7 ensaios controlados foram incluídos na meta-análise.	Dois estudos-coorte não controlados avaliaram fumadores tratados com citisina (436 participantes) e uma única intervenção cognitivo-comportamental. Meta-análise de 7 estudos: grupos de intervenção (n = 2141) vs grupos placebo (n = 1879), (RR = 1,59; 95% IC 1,43 até 1,75). Resultados heterogêneos, não pelo facto de obter resultados negativos, mas devido a resultados inesperadamente favoráveis nos 2 estudos incluídos. Meta-análise de 2 estudos de alta qualidade que avaliaram resultados <i>follow-up</i> de 6 meses após CT (RR = 3,29; 95% IC 1,84 até 5,90). Resultados homogêneos.	Um ano após a intervenção, 14% manteve-se em abstinência. Verificou-se superioridade da eficácia nos grupos tratados com citisina 3x superior ao grupo placebo. Existem boas evidências de que a citisina é um tratamento eficaz para a CT.	1	A
Cahill K, <i>et al</i> (2013) <sup>16</sup>  Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis	Cochrane Database Syst Rev. 2013;5	Meta-análise Foram analisadas 12 revisões que incluíram 267 estudos e um total de 101 000 fumadores. Todos os estudos eram randomizados controlados e comparavam tratamento farmacológico com placebo ou com outro tratamento farmacológico. O <i>follow-up</i> foi feito aos 6 meses. O <i>outcome</i> secundário foram os efeitos adversos de cada terapêutica.	Dos 267 estudos incluídos, 2 (dois) avaliaram abstinência contínua e bioquimicamente confirmada após a intervenção com citisina. Ambos mostraram resultados favoráveis ao uso de citisina (RR = 3,98; IC 95% 2,01 até 7,87). Um dos estudos teve em conta o auto-report sobre a prevalência de abstinência aos 2 anos, verificando-se o RR de 1,61; IC 95% 1,24 até 2,08. Nenhum dos ensaios apresentou efeitos adversos significativos. Num dos estudos foram registados 10 participantes que revelaram cefaleia, dispepsia, náuseas.	Uso de citisina na CT mostrou não inferioridade em relação a outras terapêuticas utilizadas na CT, mas a sua utilização em comparação com o placebo é claramente superior.	1	A
West R, <i>et al</i> (2011) <sup>17</sup>  Placebo-Controlled Trial of Cytisine for Smoking Cessation	N Engl J Med. 365;13 September 2011	Ensaio clínico controlado randomizado  Os participantes foram aleatoriamente distribuídos: grupo citisina vs grupo placebo durante 25 dias. Os participantes receberam aconselhamento breve durante o estudo. O objetivo primário foi a CT aos 12 meses após o fim do tratamento. Dos 1542 adultos fumadores selecionados, 740 foram inscritos e 370 foram aleatoriamente alocados a cada grupo.	A taxa de CT aos 12 meses foi de 8,4% (31 participantes) no grupo da citisina em comparação com 2,4% (9 participantes) no grupo placebo (diferença de 6,0 pontos percentuais; intervalo confiança 95% 2,7 a 9,2; $p = 0,001$ ). O ponto de 7 dias de prevalência de abstinência aos 12 meses de <i>follow-up</i> foi de 13,2% no grupo da citisina vs 7,3% no grupo placebo ( $p = 0,01$ ). Os eventos adversos gastrointestinais foram reportados mais frequentemente no grupo da citisina (diferença de 5,7 pontos percentuais; intervalo de confiança de 95%, 1,2 a 10,2).	Citisina é mais efetiva que placebo na cessação tabágica. A taxa de abstinência aos 12 meses foi de 8,4% no grupo da citisina e no grupo placebo foi de 2,4% ( $p = 0,001$ )	1	A

CT - cessação tabágica; IC - intervalo de confiança; n = número total de participantes; NEJM - *New England Journal of Medicine*; NICE - National Institute for Health and Care Excellence;  $p$  - probabilidade de significância; RR - risco relativo; vs - *versus*; TSN - terapêutica de substituição de nicotina.

## DISCUSSÃO/CONCLUSÃO

O tabagismo é um dos mais graves problemas de Saúde Pública, com repercussões em toda a população, fumadora e não fumadora.<sup>1</sup> A realidade mostra ser difícil identificar outro problema que represente uma ameaça para a saúde tão significativa, em que existam intervenções tão eficazes e prontamente acessíveis.<sup>1</sup>

A cessação tabágica conduz a uma melhoria do estado de saúde individual.<sup>1</sup> Promove benefícios imediatos em ambos os sexos, em todas as idades, em indivíduos com ou sem doenças relacionadas com o tabaco.<sup>1</sup> E de facto, muitos fumadores, em percentagem significativa, estão

dispostos a deixar de fumar, propensão que transfere para os prestadores de cuidados de saúde uma enorme responsabilidade.<sup>1</sup>

Dada a multiplicidade de fatores implicados na génese do tabagismo, a sua abordagem requer uma combinação integrada de múltiplas estratégias.<sup>1</sup> Deste modo, a farmacoterapia, quando realizada no âmbito de numa consulta intensiva de cessação tabágica, resulta habitualmente em uma taxa de abstinência superior.

É imprescindível dispor-se de terapêuticas farmacológicas eficazes na CT, acessíveis e seguras. Na decisão da prescrição de terapêutica deve ter-se em conta a moti-

vação do fumador para parar e a eventual adesão à terapêutica, o uso prévio de fármacos, as contraindicações e a potencial ocorrência de efeitos adversos, o grau de dependência, a opção do fumador e, por fim, a experiência do prescritor.<sup>1</sup>

Com esta revisão conclui-se que a citisiniclina apresenta efeitos benéficos na CT, com efeitos secundários ligeiros e bem tolerados, pelo que evidência atual permite recomendar a citisiniclina na terapêutica farmacológica da CT (nível de evidência 1, grau de recomendação A).

## CONTRIBUIÇÃO AUTURAL/ AUTHORS CONTRIBUTION

**AFV e OL:** Pesquisa, seleção de artigos, leitura e escrita do artigo

**AFV and OL:** Research, selection of articles, reading and writing the article

## RESPONSABILIDADES ÉTICAS

**CONFLITOS DE INTERESSE:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

**SUPORTE FINANCEIRO:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

**PROVENIÊNCIA E REVISÃO POR PARES:** Não comissionado; revisão externa por pares.

## ETHICAL DISCLOSURES

**CONFLICTS OF INTEREST:** The authors have no conflicts of interest to declare.

**FINANCIAL SUPPORT:** This work has not received any contribution grant or scholarship.

**PROVENANCE AND PEER REVIEW:** Not commissioned; externally peer reviewed.

## REFERÊNCIAS

- Nunes E, Gato I. Programa Nacional para a Prevenção e Controlo do Tabagismo 2020. Lisboa: Ministério da Saúde, Direção-Geral da Saúde; 2021.
- Gonçalves C, Torrado D, Sousa JC, Alves L, e Costa R. Guia Prático N°4 - Ajudar os pacientes a deixar de fumar: intervenções breves para profissionais de saúde. IPCRG (Internacional Primary Care Respiratory Group) e GRESP (Grupo de Estudos de Doenças Respiratórias da APMGF). Lisboa: APMGF; 2015.
- Karnieg T, Wang X. Cytisine for smoking cessation. *CMAJ*. 2018; 190:E596. doi: 10.1503/cmaj.171371.
- Courtney RJ, McRobbie H, Tutka P, Weaver NA, Petrie D, Mendelsohn CP, et al. Effect of Cytisine vs Varenicline on Smoking Cessation - A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326:56-64. doi: 10.1001/jama.2021.7621.
- Walker N, Smith B, Barnes J, Verbiest M, Parag V, Pokherel S, et al. Cytisine versus varenicline for smoking cessation in New Zealand indigenous Māori: a randomized controlled trial. *Addiction*. 2021;116:2847-58. doi: 10.1111/add.15489.
- Nides M, Rigotti NA, Benowitz N, Clarke A, Jakobs C. A Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Phase 2b Trial of Cytisinicline in Adult Smokers (The ORCA-1 Trial). *Nicotine Tob Res*. 2021;23:1656-63. doi: 10.1093/ntr/ntab073.
- Tutka P, Vinnikov D, Courtney RJ, Benowitz NL. Cytisine for nicotine addiction treatment: a review of pharmacology, therapeutics and an update of clinical trial evidence for smoking cessation. *Addiction*. 2019;114:1951-69. doi: 10.1111/add.14721.
- Cahill K, Lindson-Hawley N, Thomas KH, Fanshawe TR, Lancaster T. Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016: CD006103. doi: 10.1002/14651858.CD006103.pub7.
- Prochaska JJ, Benowitz NL. The Past, Present, and Future of Nicotine Addiction Therapy. *Annu Rev Med*. 2016;67: 467-86. doi: 10.1146/annurev-med-111314-033712.
- Siddiqui F, Huque R, Dogar O. Updated evidence-based guide to smoking cessation therapies. *Br J Community Nurs*. 2016;21:607-61. doi: 10.12968/bjcn.2016.21.12.607.
- West R, Raw M, McNeill A, Stead L, Aveyard P, Bitton J et al. Health-care interventions to promote and assist tobacco cessation: a review of efficacy, effectiveness and affordability for use in national guideline development. *Addiction*. 2015;110:1388-403. doi: 10.1111/add.12998.
- Leaviss J, Sullivan W, Ren S, Everson-Hock E, Stevenson M, Stevens JW, et al. What is the clinical effectiveness and cost-effectiveness of cytosine compared with varenicline for smoking cessation? A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2014;18:1-120. doi: 10.3310/hta18330.
- Maity N, Chand P, Murthy P. Role of nicotine receptor partial agonists in tobacco cessation. *Indian J Psychiatry*. 2014;56:17-23. doi: 10.4103/0019-5545.124709.
- Walker N, Howe C, Glover M, McRobbie H, Barnes J, Nosa V, et al. Cytisine versus Nicotine for Smoking Cessation. *N Engl J Med*. 2014;371:2353-62. doi: 10.1056/NEJMoa1407764.
- Hajek P, McRobbie H, Myers K. Efficacy of cytosine in helping smokers quit: systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2013;68:1037-42. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-203035.
- Cahill K, Stevens S, Perera R, Lancaster T. Pharmacological interventions for smoking cessation: an overview and network meta-analysis (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013:CD009329. doi: 10.1002/14651858.CD009329.pub2.
- West R, Zatonski W, Cedzynska M, Lewandowska D, Pazik J, Aveyard P et al. Placebo Controlled Trial of Cytisine for Smoking Cessation. *N Engl J Med*. 2011;365:1193-200. doi: 10.1056/NEJMoa1102035.