



UFOP

Universidade Federal
de Ouro Preto

UNIVERSIDADE FEDERAL DE OURO PRETO

ESCOLA DE FARMÁCIA - EFAR



Ana Luíza Duarte Baêta

**FORMULAÇÕES DE LIBERAÇÃO MODIFICADA PARA O TRATAMENTO DO
TABAGISMO DISPONÍVEIS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

OURO PRETO

2022

Ana Luíza Duarte Baêta

**FORMULAÇÕES DE LIBERAÇÃO MODIFICADA PARA O TRATAMENTO DO
TABAGISMO DISPONÍVEIS NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao curso de Farmácia, da Universidade Federal de Ouro Preto, pela disciplina Trabalho de Conclusão de Curso (FAR007).

Docente: Prof. Dr. André Luís Morais Ruela

OURO PRETO

2022

SISBIN - SISTEMA DE BIBLIOTECAS E INFORMAÇÃO

B141f Baêta, Ana Luiza Duarte.
Formulações de liberação modificada para o tratamento do tabagismo disponíveis no Sistema Único de Saúde. [manuscrito] / Ana Luiza Duarte Baêta. - 2022.
45 f.: il.: , gráf., tab..

Orientador: Prof. Dr. André Luís Morais Ruela.
Monografia (Bacharelado). Universidade Federal de Ouro Preto.
Escola de Farmácia. Graduação em Farmácia .

1. Fumo - Vício - Tratamento. 2. Tabagismo. 3. Nicotina. 4. Medicamentos. 5. Bupropiona. I. Ruela, André Luís Morais. II. Universidade Federal de Ouro Preto. III. Título.

CDU 613.84

Bibliotecário(a) Responsável: Soraya Fernanda Ferreira e Souza - SIAPE: 1.763.787



FOLHA DE APROVAÇÃO

Ana Luiza Duarte Baêta

Formulações de liberação modificada para o tratamento do tabagismo disponíveis no sistema único de saúde

Monografia apresentada ao Curso de Farmácia da Universidade Federal de Ouro Preto como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia

Aprovada em 17 de junho de 2022

Membros da banca

Doutor - André Luís Morais Ruela - Orientador (UFOP)
Doutor - Wander de Jesus Jeremias - (UFOP)
Mestre - Aniely dos Reis Teixeira - (UFOP)

André Luís Morais Ruela, orientador do trabalho, aprovou a versão final e autorizou seu depósito na Biblioteca Digital de Trabalhos de Conclusão de Curso da UFOP em 20/06/2022



Documento assinado eletronicamente por **Andre Luis Morais Ruela, PROFESSOR DE MAGISTERIO SUPERIOR**, em 17/06/2022, às 18:01, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.ufop.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0346473** e o código CRC **C0C7F51C**.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por me conceder forças e saúde para vencer todos os desafios e momentos difíceis encontrados ao longo do curso.

Aos meus pais, Marta e Roberto, que nunca mediram esforços para que eu alcançasse meus objetivos e que sempre me incentivaram. E aos meus irmãos, Luana e Lucas pelo apoio. Muito obrigada, amo vocês.

Ao Lucas, pela compreensão, amor, apoio e companheirismo. Muito obrigada.

Ao meu orientador, Prof. Dr. André Luís Ruela, por toda a disponibilidade, compreensão, suporte e paciência em todo o processo de elaboração desse trabalho. Sou muito grata a você.

Agradeço em especial as minhas amigas Maria Laura, Renata, Marília por todos os momentos compartilhados na EFAR e UFOP. E as amigas Izadora, Cecília, Ana Carolina e Karina pela convivência, amizade e aprendizado todos esses anos em Ouro Preto.

À Escola de Farmácia e Universidade Federal de Ouro Preto e a todos os professores que contribuíram para minha formação acadêmica e pessoal.

RESUMO

O tabagismo no Brasil é um problema de saúde pública, pois é considerado um fator de risco para vários tipos de câncer, doenças crônicas respiratórias e cardíacas. Logo, o tabagismo é uma doença crônica, com impacto no desenvolvimento econômico e social do país. Dessa forma foi criado em 1989 o Programa Nacional de Controle do Tabagismo (PNCT) para diminuir a prevalência de fumantes e de doenças associadas ao uso de tabaco por diversas ações, havendo um tratamento indicado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Tabagismo e aprovado pela Portaria Conjunta SCTIE/SAES/MS nº 10, de 16 de abril de 2020 ofertado pelo Sistema único de Saúde (SUS). O objetivo desse trabalho foi elaborar uma revisão de literatura sobre as formulações de liberação modificada indicadas no tratamento do tabagismo fornecido pelo SUS, incluindo o comprimido revestido de liberação lenta de bupropiona e o adesivo transdérmico de nicotina. Para elaborar essa revisão bibliográfica narrativa foram realizadas buscas utilizando os termos: “Adesivo transdermico de Nicotina”, “Cloridrato de Bupropiona”, “Tabagismo” e “Tratamento”, nas bases de dados eletrônicos Portal Periódicos CAPES, PubMed e SciELO. De modo complementar, dados da Agência Nacional de Vigilância Sanitária também foram usados. Constatou-se que o cloridrato de bupropiona é um medicamento produzido no Brasil por várias indústrias farmacêuticas, com registro nas classes regulatórias genérico, similar e referência. Todas as formulações disponíveis possuem a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC) como um polímero de matriz hidrofílica, assegurando a liberação lenta do fármaco, conforme a sua indicação antitabagista. O adesivo transdermico de nicotina é um adjuvante no tratamento do tabagismo, porém é um medicamento importado, e as formulações utilizam tecnologias avançadas, de modo a assegurar um perfil plasmático que mantém as concentrações de nicotina em níveis baixos, detectadas por períodos de várias horas. A associação do adesivo com o medicamento oral antitabágico (bupropiona) assegura uma maior probabilidade de abandono do fumo. A disponibilidade destes medicamentos no SUS é de extrema importância para o tratamento do tabagismo no Brasil, também prevenindo a incidência de doenças associadas direta ou indiretamente ao hábito de fumar, o que enfatiza a importância do PNCT no cenário nacional.

Palavras-chave: Tabagismo. Nicotina. Cloridrato de bupropiona. Medicamentos. Liberação controlada.

ABSTRACT

Smoking is a public health issue in Brazil, representing a risk factor for several types of cancer and chronic diseases, mainly respiratory and cardiac diseases. Therefore, smoking is a chronic disease, with an impact on the country's economic and social development. Thus, the National Tobacco Control Program (PNCT) was created in 1989 aiming to reduce the prevalence of smokers and diseases associated with tobacco use through several actions, including a treatment indicated in the Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Tobacco and approved by the Ordinance Joint SCTIE/SAES/MS nº 10, of April 16, 2020, available by the Unified Health System (SUS). The aim of this study was to elaborate a review on modified release formulations indicated in the treatment of smoking and provided by the SUS, including the coated tablets of bupropion with slow-release properties and the nicotine transdermal patch. To prepare this narrative literature review, searches were performed using the terms: "Transdermal Nicotine Patch", "Bupropion Hydrochloride", "Smoking" and "Treatment", in the electronic databases Portal Periodicals CAPES, PubMed, and SciELO. Complementarily, data from the National Health Surveillance Agency were also used. Bupropion hydrochloride has been manufactured by Brazil by several pharmaceutical industries, with registration in different regulatory classes, such as generic, similar, and reference medicines. All bupropion formulations have hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) as a hydrophilic matrix polymer, assuring the slow release of the drug, according to its anti-smoking indication. The transdermal nicotine patch is an adjuvant in the treatment of smoking, but it has been imported since all formulations use advanced technologies to ensure a plasma profile that maintains nicotine concentrations at low levels, detected for periods of several hours. The combination of the patch with the oral anti-smoking drug (bupropion) assures a high probability of smoking cessation. The availability of these drugs in the SUS is very important for the treatment of smoking in Brazil, also preventing the incidence of diseases directly or indirectly associated with the habit of smoking, which emphasizes the importance of the PNCT in the national scenario.

Keywords: Smoking. Nicotine. Bupropion hydrochloride. Medicines. Controlled release.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	7
2. OBJETIVOS.....	10
2.1. Objetivo geral	10
2.2. Objetivos específicos	10
3. METODOLOGIA	11
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	12
4.1. Caracterização do Tabagismo como problema de saúde	12
4.1.1. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Tabagismo	13
4.1.2. Tratamento do Tabagismo.....	14
4.2. Administração de formulações de liberação modificada	17
4.2.1. Formulações Transdérmicas	17
4.2.2. Formulações Oraís de Liberação Modificada	24
4.3. Adesivo transdérmico de nicotina no tratamento do tabagismo	31
4.4. Cloridrato de bupropiona no tratamento do tabagismo	35
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	41
6. REFERÊNCIAS	42

1. INTRODUÇÃO

Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, o tabagismo é a mais importante causa prevenível de aproximadamente metade das doenças, sendo algumas dessas os vários tipos de câncer, como exemplo, o de fígado, o de esôfago, o de estômago e de pulmão. Entre outras enfermidades que são agravadas pelo uso de cigarro como a tuberculose, osteoporose, infecções respiratórias, infertilidade em mulheres e homens, catarata, entre outras. É considerado problema de saúde pública brasileira e seu controle sistemático tem sido realizado desde 1989, quando o Ministério da Saúde (MS), por meio do Instituto Nacional de Câncer (Inca), criou o Programa Nacional de Controle do Tabagismo (PNCT), que é referência mundial. O objetivo geral do PNCT é diminuir a prevalência de fumantes no Brasil, e conseqüentemente, a morbimortalidade por doenças conectadas ao tabaco, por meio de ações realizadas de forma descentralizada, utilizando o gerenciamento do Sistema Único de Saúde (SUS) (SILVA et al., 2014).

O tabaco fumado em qualquer uma de suas formas causa a maioria de todos os cânceres de pulmão, e também outros tipos como, por exemplo, esôfago e estômago e contribui de forma expressiva para acidentes cerebrovasculares e ataques cardíacos mortais. Os custos dos danos produzidos pelo cigarro no Sistema de Saúde e na economia foram de R\$125.148 bilhões em 2020, além de 161.853 mortes anuais que poderiam ser evitadas (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2022).

Atualmente o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Tabagismo, que integra o PNCT, foi publicado pela Portaria conjunta nº 10, de 16 de abril de 2020, utilizando como opções de medicamentos o comprimido de liberação prolongada de cloridrato de bupropiona e o adesivo transdêrmico de nicotina. Há 20 medicamentos contendo cloridrato de bupropiona com registro ativo na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (10 genéricos, 9 similares e 1 referência) e 3 medicamentos na forma farmacêutica de adesivos transdérmicos de nicotina com registro ativo (2 similares e 1 referência), ou seja, que podem ser produzidos em escala industrial e comercializados no país. As vantagens são significativas quando

se utiliza medicamentos transdérmicos na prática clínica, permitindo a absorção do fármaco na circulação sistêmica sem passagem pelo trato gastrointestinal, além de reduzir os efeitos colaterais, sendo a forma de reposição de nicotina mais indicada. Já no caso da bupropiona, os comprimidos de liberação prolongada são de uso oral e têm como benefício conseguir a diminuição do número de doses diárias, o que torna o tratamento mais conveniente para os pacientes. Estas formulações também podem otimizar a distribuição do fármaco no organismo, evitando picos plasmáticos, mantendo as concentrações dentro do intervalo terapêutico e melhorando a biodisponibilidade (AULTON, 2016; NICOLETTI ;FRASSON, 2006; PRAÇA, 2010).

Os adesivos transdérmicos de nicotina nas doses de 7 mg, 14 mg e 21 mg constam na Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - 2022 (Rename 2022) como componente estratégico. Do mesmo modo, contam a pastilha e goma de mascar de nicotina, ambas com doses de 2 mg, porém não foram incluídas neste trabalho por se tratarem de formulações de liberação imediata. O comprimido de cloridrato de bupropiona na dose de 150 mg também consta como componente estratégico na Rename 2022. A Rename é um importante instrumento orientador do uso de medicamentos e insumos no SUS. O MS considera como estratégicos todos os medicamentos utilizados para tratamento de um grupo de agravos específicos, agudos ou crônicos, sendo doenças de perfil endêmico e que tenham impacto socioeconômico, incluindo neste caso o tabagismo. O acesso aos medicamentos e insumos para o combate ao tabagismo é garantido pelo Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf). Os medicamentos do elenco do Cesaf são financiados, adquiridos e distribuídos de forma centralizada, pelo MS, cabendo aos demais entes da federação o recebimento, o armazenamento e a distribuição dos medicamentos e insumos dos programas considerados estratégicos para atendimento do SUS.

Assim sendo, neste trabalho de conclusão de curso foi elaborada uma revisão de literatura narrativa referente aos medicamentos registrados no Brasil na forma farmacêutica adesivo transdérmico e comprimido de liberação prolongada, contendo nicotina e cloridrato de bupropiona, respectivamente, indicados para o tratamento de tabagismo. Foram apresentadas e discutidas as características físico-químicas e mecanismos de ação dos fármacos cloridrato de bupropiona e nicotina. Dados sobre formulações dos medicamentos, farmacocinética, farmacodinâmica e efeitos

adversos foram incluídos de forma complementar nesta revisão narrativa. A fisiopatologia do tabagismo também foi abordada para contextualizar a importância dos medicamentos contendo nicotina e cloridrato de bupropiona. Especificamente, a fisiologia da pele e a via de administração transdérmica de fármacos foram apresentadas para compreender como se dá administração da nicotina, enquanto a fisiologia do trato gastrointestinal e a administração de medicamentos por via oral foi apresentada para melhor entendimento do uso do comprimido de liberação prolongada de bupropiona.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Elaborar uma revisão de literatura narrativa sobre formulações de liberação modificada para tratamento do tabagismo disponível no SUS.

2.2. Objetivos específicos

- Caracterizar o tabagismo como um problema de saúde pública;
- Descrever os fármacos e medicamentos disponíveis no SUS para tratamento do tabagismo, sobretudo o adesivo transdérmico de nicotina e o comprimido revestido de liberação modificada de bupropiona;
- Apresentar como as formulações para liberação modificada de fármacos podem ser administradas pelas vias oral e transdérmica, apresentando benefícios clínicos ao paciente em relação às formulações de liberação imediata;
- Elaborar uma discussão sobre as diferentes formulações de liberação modificada dos medicamentos registrados na Anvisa para tratamento do tabagismo.

3. METODOLOGIA

O trabalho consiste em uma revisão bibliográfica narrativa, elaborada a partir de pesquisas bibliográficas nas bases de dados eletrônicas Portal Periódicos CAPES, PubMed e SciELO. Nos mecanismos de busca foram utilizadas diferentes combinações dos termos: “Adesivo transdermico de Nicotina”, “Cloridrato de Bupropiona”, “Tabagismo” e “Tratamento”. Foram selecionadas publicações em português e inglês.

Os artigos científicos foram selecionados tendo como critério de inclusão o seu conteúdo, incluindo descrição das abordagens sobre os medicamentos contendo cloridrato de bupropiona ou nicotina. Os medicamentos contendo estes dois fármacos foram selecionados, pois têm aprovação na Anvisa com a indicação para tratar o tabagismo. Ambos os medicamentos são amplamente utilizados na prática clínica nacional, e estão incluídos na Rename, sendo distribuídos pelo SUS para combate ao tabagismo.

A pesquisa também incluiu dados do MS quanto às diretrizes terapêuticas e sobre os medicamentos disponibilizados no SUS, ou seja, aqueles incluídos na Rename. Com relação aos medicamentos disponíveis no Brasil, com registro ativo na Anvisa, realizou-se uma busca na página eletrônica da agência reguladora em novembro de 2021 para esta averiguação, consultando: comprimido revestido de liberação modificada de bupropiona e adesivo transdérmico de nicotina. Também se buscou pelo medicamento, marca e referência. A pesquisa incluiu uma busca no Bulário Eletrônico – Anvisa para acessar informações gerais sobre os medicamentos comercializados, inclusive a composição qualitativa e embalagem primária.

Foram selecionados de 26 artigos científicos e 03 livros, entre o período de busca de 2002 a 2022, para elaboração desta revisão narrativa. Em seguida, foi realizada uma leitura seletiva na qual o conteúdo foi analisado de modo crítico e por fim feita extração dos dados específicos.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Caracterização do Tabagismo como problema de saúde

A Organização Mundial da Saúde (OMS) informa que o tabaco mata mais de 8 milhões de pessoas por ano, sendo que a maioria dessas mortes resultam do uso direto de produtos contendo tabaco e cerca de 1,2 milhão é o resultado de não-fumantes expostos ao fumo passivo. Cerca de 80% dos mais de um bilhão de fumantes do mundo vivem em países de baixa e média renda, onde a quantidade de doenças e mortes relacionadas ao tabaco é maior, segundo a OMS (WHO, 2021).

O tabagismo é uma doença que contribui para o desenvolvimento de vários tipos de câncer, alguns deles são: câncer de fígado; câncer de esôfago; câncer de laringe (cordas vocais); câncer de faringe (pescoço); câncer na cavidade oral (boca); câncer de estômago; câncer de traqueia, brônquios e pulmão, entre outros. Além de estar associado às doenças crônicas não transmissíveis, o tabagismo também contribui para o progresso de outras enfermidades, como a tuberculose, osteoporose, úlcera gastrintestinal, impotência sexual, infecções respiratórias, infertilidade em mulheres e homens, catarata, entre outras (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2022).

O tabaco fumado em qualquer uma de suas formas causa a maioria de todos os cânceres de pulmão e contribui de forma expressiva para acidentes cerebrovasculares e ataques cardíacos mortais. Estima-se que 443 pessoas morrem a cada dia no Brasil devido ao tabagismo. Os custos dos danos produzidos pelo cigarro no SUS e na economia brasileira são de aproximadamente R\$125 bilhões, havendo aproximadamente e 162 mil mortes anuais que poderiam ser evitadas (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER, 2022).

4.1.1. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Tabagismo

As ações posteriores à Convenção-Quadro para o Controle do Tabaco, organizada pela OMS em novembro de 2005, levaram a melhoria do Programa Nacional de Controle do Tabagismo no Brasil que havia sido criado em 1989 e organizado pelo Instituto Nacional do Câncer, com objetivo de diminuir os índices de consumo do tabaco e derivados e assegurar maior qualidade de vida a fumantes, ex-fumantes e não-fumantes, com as seguintes medidas (SILVA et al., 2014; SPINK et al., 2009):

- Garantir ambientes livres de fumo através da lei federal antifumo Lei nº 9.294/1996, que teve importante adesão e aprovação pela população;
- Proibir a venda a menores de 18 anos do tabaco e derivados;
- Coibir e regular propagandas que incentivam o fumo;
- Inserir imagens de advertência nas embalagens para reforçar a proibição da publicidade e tornar a informação clara, independente da escolaridade, e destacada ao consumidor, atuando como um recurso para motivar a mudança de comportamento visando à redução do consumo do tabaco e derivados e da iniciação ao uso;
- Alertar sobre os riscos do fumo passivo;
- Educar quanto aos malefícios do hábito de fumar;
- Premiar ações preventivas e educativas destinadas a todo tipo de público, sobretudo crianças e adolescentes em projetos como o “Fala Sério” e os programas “Saber Saúde”, Saúde na Escola e “Unidades de Saúde Livres do Cigarro – Saúde e Coerência”.

Além de todas essas medidas, também foi criado o Protocolo Clínico de Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Dependência à Nicotina, visando estabelecer os critérios diagnósticos e terapêuticos do tabagismo, com ações que promovem a cessação do tabagismo e motivem os fumantes a deixarem de fumar, aumentando o seu acesso aos métodos eficazes para o tratamento da dependência à nicotina, o que inclui o acesso aos medicamentos como o adesivo transdérmico de nicotina e o comprimido revestido de liberação prolongada de bupropiona (BRASIL, 2020).

A epidemia do tabagismo controlada no Brasil, também significa diminuição dos casos de doenças associadas ao tabaco, redução dos gastos para o SUS, diminuição do número de adolescentes fumantes e da mortalidade precoce, melhora na qualidade de vida para os fumantes passivos entre outros inúmeros benefícios (SILVA et al., 2014)

4.1.2. Tratamento do Tabagismo

Conforme a Portaria Conjunta SCTIE/SAES/MS nº 10, de 16 de abril de 2020 que aprovou o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Tabagismo o tratamento para cessação do tabagismo no SUS, o qual consiste no aconselhamento terapêutico estruturado/abordagem intensiva, acompanhado pelo tratamento medicamentoso, salvo em situações especiais. Este último inclui os seguintes medicamentos: nicotina (adesivo, goma e pastilha), na terapia de reposição de nicotina (TRN) isolada ou em combinação; e cloridrato de bupropiona. O tempo de tratamento total preconizado é de 12 meses e envolve as etapas de avaliação, intervenção e manutenção da abstinência (BRASIL, 2020).

A Portaria Conjunta SCTIE/SAES/MS nº 10 preconiza que:

A etapa de avaliação é o momento em que será possível conhecer a história tabagística (como idade de iniciação e tentativas para deixar de fumar), histórico patológico (presença ou não de doenças relacionadas com o tabaco), avaliação do grau de dependência da nicotina (Teste de Fagerström) e estágios de motivação para cessação do tabagismo. Essa avaliação inicial permitirá ao profissional da saúde definir se, além da abordagem cognitivo comportamental, o paciente necessitará de medicação e de qual tipo (BRASIL, 2020, p.17).

O esperado é a cessação total do tabagismo, ou seja, a interrupção do uso da nicotina em qualquer de suas formas. A falha terapêutica deve ser considerada como o não alcance da cessação do tabagismo ao final do tratamento. E para um novo tratamento deve-se cogitar os motivos da falha que podem ser os eventos adversos da terapia ou dificuldade de adesão ao(s) medicamento(s). O aconselhamento estruturado/abordagem intensivo associado a farmacoterapia

isolada para tratar a dependência à nicotina é mais eficaz que do que somente uma das formas (BRASIL, 2020).

Sobre as opções terapêuticas:

Com relação à farmacoterapia, o tratamento com Terapia de Reposição de Nicotina (TRN) pode combinar forma lenta (adesivo) e rápida (goma ou pastilha) de liberação de nicotina, sendo o tratamento preferencial por sua maior eficácia. Podem ser oferecidas como opções terapêuticas à TRN combinada: bupropiona isolada, TRN isolada (adesivo, goma ou pastilha) ou bupropiona associada a uma TRN isolada. Em casos de pacientes com contraindicação ao uso de TRN, ou paciente com transtornos psiquiátricos como depressão e esquizofrenia, a indicação de bupropiona deve ser considerada, sendo para isso, necessária a avaliação por profissional médico, preferencialmente um especialista em saúde mental (BRASIL, 2020, p.20).

Sobre os fármacos disponíveis no tratamento:

Cloridrato de bupropiona: comprimido de 150 mg (liberação prolongada); nicotina (de liberação lenta): adesivo de 7, 14 e 21 mg (uso transdérmico); e nicotina (de liberação rápida): goma de mascar de 2 mg e pastilha de 2mg (BRASIL, 2020, p.21).

O Quadro 1 apresenta os medicamentos registrados contendo bupropiona no país.

QUADRO 1 - Medicamentos para tratamento da dependência à nicotina.

Fármaco /Forma farmacêutica	Posologia	Modo de usar
Cloridrato de bupropiona*/ Comprimido de 150 mg (liberação prolongada)	1º ao 3º dia de tratamento: 1 comprimido de 150mg pela manhã; 4º ao 84º dia de tratamento: 1 comprimido de 150mg pela manhã e outro de 150mg após oito horas da primeira tomada. A dose máxima recomendada é de 300mg/dia de cloridrato de bupropiona, dividida em duas tomadas de 150mg.	Os comprimidos devem ser engolidos inteiros, não podem ser partidos, triturados e nem mastigados. Pois isso pode aumentar a chance de eventos adversos, inclusive convulsões. O intervalo de oito horas entre a 1ª e a 2ª dose deve ser respeitado. Recomenda-se não fazer uso da 2ª dose após as 16 horas, pelo risco de insônia.
Nicotina/ Adesivos transdérmicos 7mg, 14mg e 21 mg (liberação lenta)	1ª a 4ª semana: adesivo de 21mg a cada 24 horas; 5ª a 8ª semana: adesivo de 14mg a cada 24 horas; 9ª a 12ª semana: adesivo de 7mg a cada 24 horas. Essa posologia está condicionada ao número de cigarros fumados/dia.	Deve-se aplicar o adesivo pela manhã, em áreas cobertas (parte superior do tórax ou regiões anteriores, posteriores e superiores laterais do braço). Fazer rodízio entre os locais e trocar na mesma hora do dia. Evitar exposição solar no local.

* Medicamento sujeito a prescrição médica e controle especial, conforme preconizado pela Portaria SVS n.º 344, de 12 de maio de 1998.

FONTE: Adaptado de BRASIL, 2020.

De acordo com BRASIL, 2020 é preciso destacar que a TRN, seja isolada ou em combinação, só deve ser iniciada na data em que o paciente parar de fumar. Considera-se para a reposição 1 mg de nicotina para cada cigarro fumado, não se ultrapassando a dose de 42 mg/dia conforme a Tabela 1.

Tabela 1 - Dose inicial de reposição de nicotina

Número de cigarros / dia	Adesivo
Até 5	Não é indicado o uso de adesivo. Iniciar com goma ou pastilha, não ultrapassar 5 gomas/pastilhas de 2 mg ou 3 gomas/pastilhas de 4 mg.
6 a 10	iniciar com adesivo de 7 mg/dia.
11 a 19	iniciar com adesivo de 14 mg/dia
20 ou mais	iniciar com adesivo de 21 mg/dia.

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2020

São candidatos ao uso associado de adesivos os tabagistas que fumam mais de 20 cigarros/dia e as combinações podem ser feitas de acordo com a quantidade de cigarros fumados e a intensidade dos sintomas de abstinência a nicotina, conforme tabela 2:

Tabela 2 - Uso associado de adesivos

Número de cigarros / dia	Adesivos
mais de 40 cigarros	21mg + 21mg/dia
Entre 30 a 40 cigarros	21mg +14mg/dia
Entre 20 a 30 cigarros	21mg + 7mg/dia.

Fonte: Adaptado de BRASIL, 2020.

A redução das doses associadas de adesivos deve ser paulatina e recomenda-se a retirada de 7 mg a cada semana, de acordo com a intensidade dos sintomas de síndrome de abstinência (BRASIL, 2020).

4.2. Administração de formulações de liberação modificada

Inicialmente, serão apresentadas e discutidas características gerais dos sistemas de liberação modificada. Considerando que os medicamentos de liberação modificada incluídos na Renome e distribuídos pelo SUS para tratamento do tabagismo são administrados oralmente ou por via transdérmica, as duas vias de administração foram incluídas. Na primeira seção, apresenta-se a via transdérmica e características gerais destas formulações transdérmicas. Em seguida, a mesma abordagem foi usada para as formulações orais.

4.2.1. Formulações Transdérmicas

4.2.1.1. Transporte de fármacos através da pele

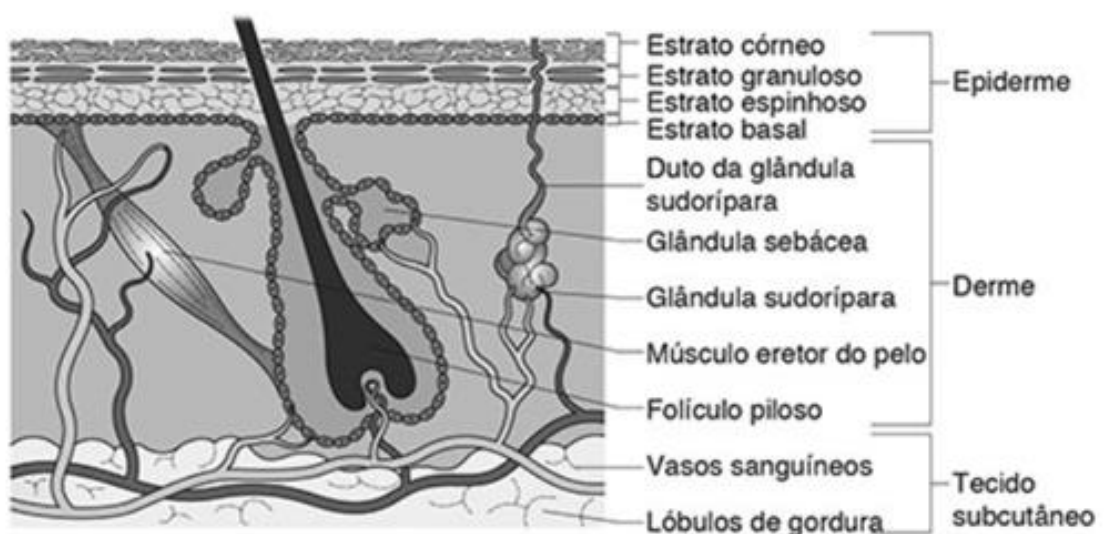
A pele é um tecido heterogêneo de múltiplas camadas, sendo a epiderme e a derme as suas principais estruturas. A principal função da pele é proteger o corpo do ambiente externo, sendo uma barreira eficaz contra a absorção de moléculas exógenas (RUELA et al., 2016). A pele é o maior órgão do corpo humano, com cerca de 2 m² de superfície em adultos saudáveis e representando quinze por cento do peso do corpo humano, com variações de espessura e estruturas que a compõe ao longo de sua extensão (KASHIWABARA et al., 2016).

A espessura da derme varia de 3 a 5 mm, sendo constituída por uma mistura de proteínas fibrosas (colágeno e elastina) e um gel interfibrilar de glicosaminoglicanos, sais e água. Estão embutidos na derme estruturas como os vasos sanguíneos e linfáticos, terminações nervosas livres, folículos capilares e glândulas sebáceas e sudoríparas. Os folículos capilares e os ductos das glândulas sudoríparas oriundos da derme se abrem diretamente para o exterior na superfície da pele (RUELA et al., 2016).

A epiderme é a camada mais superficial da pele, não possuindo vascularização. Os nutrientes difundem-se a partir da junção dermoepidérmica para manter sua viabilidade (RUELA e colab., 2016). Seu epitélio é formado por uma estrutura escamosa e pluriestratificada, integrada majoritariamente por queratinócitos que, por processo de maturação, se diferencia para formar as quatro camadas que a compõe, desde a mais superficial até a mais profunda, respectivamente: camada córnea, camada granulosa, camada espinhosa e camada basal (KASHIWABARA et al., 2016).

As principais células que compõem a epiderme são os queratinócitos, os melanócitos, as células de Langerhans e os discos de Merkel. As primeiras são as principais células da camada basal e em maior quantidade e são responsáveis por sintetizar a queratina. Já os melanócitos produzem a melanina, um pigmento escuro, cuja função é a proteção contra raios ultravioletas liberados na luz solar. As de Langerhans são células imunitárias gigantes estreladas, que se tornam macrófagos ao chegar à pele e intensificam a resposta imunológica. E os discos de Merkel são responsáveis pela sensação de tato e de pressão (KASHIWABARA et al., 2016).

Figura 1. Diagrama da pele humana destacando as diversas camadas e anexos.



Fonte: (AULTON, 2016).

O estrato córneo é a camada da pele que mais contribui para as propriedades de barreiras da pele humana, limitando a absorção do fármaco para dentro e através da pele (AULTON, 2016). Ela é a camada mais externa da epiderme e é constituída por células chamadas queratinócitos. Estas são células densas, funcionalmente mortas, anucleadas e cheias de queratina. Os lipídios desta camada são uma mistura de ceramidas, colesterol, ésteres de colesterol, ácidos graxos e uma pequena fração de sulfato de colesterol, organizados como várias bicamadas ao redor dos corneócitos, conferindo resistência à absorção de água (RUELA et al., 2016).

As células são fortemente interligadas por pontes de sulfeto e querato-hialina na camada córnea e, junto com o auxílio de grânulos lipídicos que cobrem as membranas celulares, chega a 98% a capacidade de retenção de água pela pele, uma função cutânea fundamental para manutenção da vida (KASHIWABARA et al., 2016).

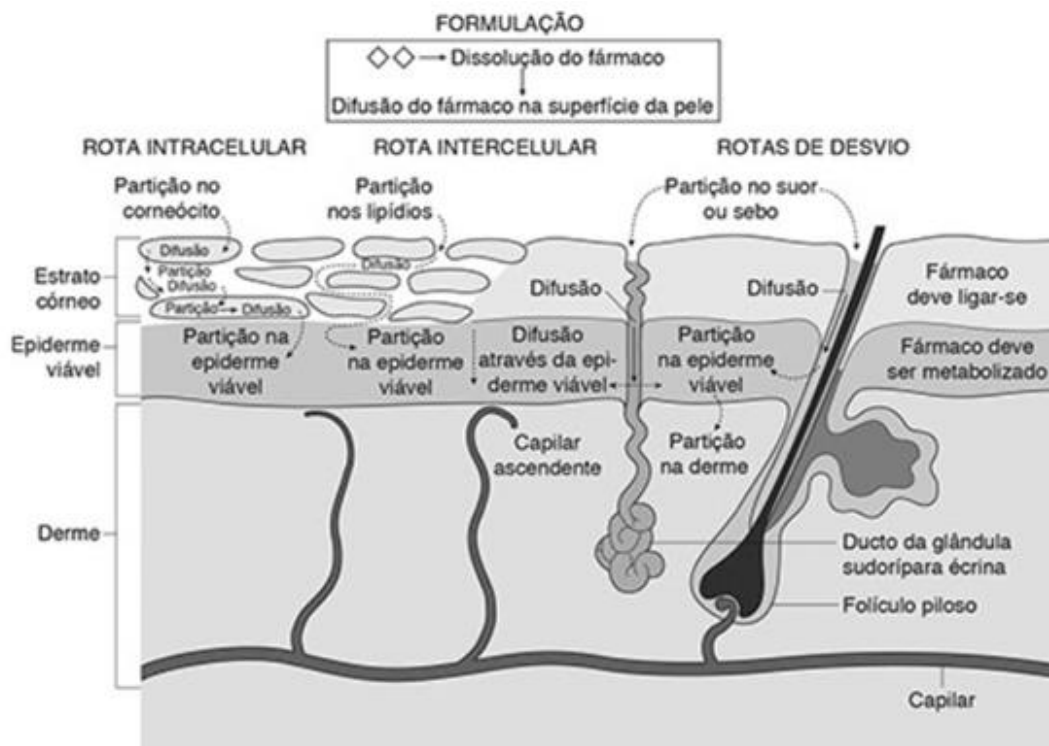
Uma vez na camada externa do estrato córneo, teoricamente, existem duas vias potenciais de passagem através da epiderme intacta para o fármaco seguir: a transcelular e a intercelular. A absorção percutânea via transepidérmica envolve a difusão através do estrato córneo, das células viáveis da epiderme e, finalmente, das camadas superiores da derme até à microcirculação. O passo determinante da absorção cutânea é a permeação através do estrato córneo. As proteínas desta camada constituem uma camada descontínua, enquanto que a fase lipídica é contínua (MARTINS; VEIGA, 2002).

O transporte intercelular prevê que as moléculas se difundem pelas bicamadas lipídicas entre os corneócitos. A difusão ocorre apenas dentro do domínio lipídico contínuo, não ocorrendo a passagem através dos corneócitos. Logo após atravessarem o estrato córneo, as moléculas difundem-se através das camadas epidérmicas inferiores para depois alcançarem os capilares na junção epiderme-derme (AULTON, 2016).

A penetração pelos apêndices cutâneos, sob condições normais, demonstra taxa de absorção não significativa da maioria dos fármacos e/ou bioativos, já que os apêndices ocupam pouca área da superfície da pele. A permeação da maioria dos compostos através da camada córnea é dependente da sua lipofilicidade e tamanho molecular, conforme indicam estudos experimentais (MARTINS; VEIGA, 2002).

O transporte de fármacos e bioativos na pele é um processo que envolve várias etapas sequenciais: a) dissolução e liberação da molécula a partir da formulação do medicamento; b) partição do fármaco no estrato córneo; c) difusão do fármaco através do estrato córneo, principalmente pelos lipídios intercelulares; d) partição do fármaco do estrato córneo, sendo distribuído nas camadas viáveis da epiderme; e) difusão para a derme e, finalmente, f) absorção do fármaco pelos vasos capilares, no caso dos transdérmicos, alcançando a circulação sistêmica (RUELA et al., 2016).

Figura 2. Processos que ocorrem durante a liberação transdérmica de fármacos de uma formulação em suspensão.



Fonte: (AULTON, 2016).

4.2.1.2. Desafios para alcançar a absorção de fármacos

Para se fazer a escolha dos fármacos candidatos à administração tópica ou transdérmica é necessária a avaliação da permeação cutânea. As propriedades físico-químicas do fármaco relacionam-se com as suas interações com a pele, determinando as características de absorção, assim como demais características farmacocinéticas. Isto é de suma importância para definir a viabilidade de

administração de um medicamento através da pele, determinando a sua taxa de absorção (RUELA et al., 2016).

Alguns fatores que afetam a absorção de fármacos através da pele são a espessura do tecido (que varia dependendo da região do corpo), temperatura, grau de hidratação, higiene, fluxo sanguíneo, concentração de lipídios, quantidade de folículos pilosos, função das glândulas sudoríparas, etnia, pH na superfície da pele e integridade, sobretudo, do estrato córneo (SILVA et al., 2010).

Assim, as principais características que favorecem a absorção percutânea são valores de peso molecular (PM) do fármaco menores que 500 Da, garantindo um coeficiente de difusão alto, coeficiente de partição variando entre 1 a 4, uma vez que, valores mais altos promovem a retenção cutânea, podendo inibir a depuração de moléculas retidas na pele (AULTON, 2016). Outra consideração importante é que o fármaco deve ter uma dose diária máxima de aproximadamente 10 mg/dia. Por exemplo, um fármaco ideal deve apresentar um fluxo na região de 1 mg/cm²/dia. Dessa forma, para um adesivo de 10 cm², a dose diária liberada será de 10mg/dia.

Neste sentido, um exemplo é a nicotina que está disponível em adesivos de 20 cm², estruturados para liberar 14 mg em 16 horas, ou seja, 1 mg/cm²/h, apresentando propriedades muito próximas das consideradas ideais para a liberação transdérmica (AULTON, 2016;SILVA et al., 2010).

4.2.1.3. Vantagens e limitações da via transdérmica

Segundo Cardoso,2019 os sistemas de liberação transdérmicos (TDS) oferecem a administração direta de fármacos à circulação sistêmica via aplicação na pele intacta. Apresenta algumas vantagens sobre outras vias de administração, tais como:

- Aumenta a adesão à terapêutica por ser indolor e não invasiva;
- Não provoca alterações gastrointestinais, nem sofre efeito de primeira passagem no fígado;

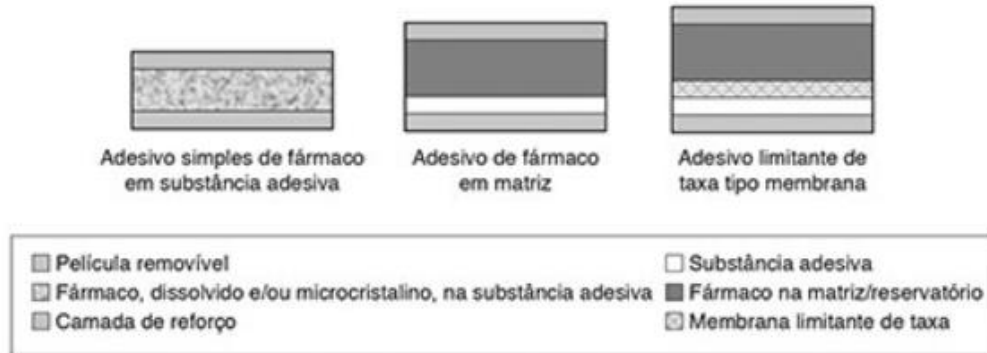
- Permite maior controle da janela terapêutica, já que fornece menos flutuação nos níveis plasmáticos do fármaco, minimizando a ocorrência de efeitos adversos;
- Suspensão da terapêutica facilitada, a partir da remoção do adesivo, quando da ocorrência de reações adversas.

Porém, na prática clínica, por causa das propriedades de barreira da pele que já foram anteriormente abordadas, pode-se afirmar que poucas moléculas de fármaco têm as propriedades físico-químicas e terapêuticas apropriadas para a administração transdérmica. Isto se deve a baixa taxa de absorção cutânea do fármaco, alcançando muitas vezes valores inferiores aqueles necessários para a eficácia do medicamento (TANNER;MARKS, 2008).

Fatores que podem limitar a viabilidade desta tecnologia de liberação incluem irritação local da pele e outras reações adversas associadas a certos medicamentos e suas formulações; um tempo de atraso associado à liberação do medicamento pela pele, implicando em atraso no início da ação, o que é denominado como *lag time*, ou tempo de latência; variação da taxa de absorção com base no local de aplicação, havendo em alguns casos a indicação dos sítios de aplicação; limitação da dose do fármaco administrada e absorvida para haver eficácia do tratamento; doenças da pele podem retardar a absorção (TANNER;MARKS, 2008).

4.2.1.4. Tecnologias relacionadas

Figura 3. Tipos de adesivos transdérmicos.



Fonte: (AULTON, 2016)

Existem vários modelos de adesivos transdérmicos. O sistema mais simples contém o fármaco incorporado em um adesivo, enquanto outros são mais complexos e o fármaco está incorporado em adesivos do tipo matriz ou sistemas de reservatório e membrana (AULTON, 2016).

Os modelos mais simples são do tipo fármaco em adesivo, alguns usados para liberar nicotina, geralmente pelo período de um dia. Constituem-se de uma camada de reforço (externa), a camada adesiva incorporando o fármaco dissolvido ou disperso, e por último uma película destacável, que é removida antes do uso. Estas formulações normalmente são mais finas e mais flexíveis do que os demais sistemas, e têm uma carga de fármaco menor, o que pode reduzir o período de liberação (AULTON, 2016).

No sistema de matriz, o fármaco encontra-se dissolvido ou disperso numa matriz polimérica que é revestida pela camada adesiva, ou seja, não há o isolamento do fármaco em um compartimento específico e também não há a presença de membranas controladoras, pois o controle da liberação do fármaco é assegurado pela camada matricial. Esse tipo de sistema tende a apresentar uma espessura mais delgada e uma maior flexibilidade que os sistemas de reservatório. Tal modelo tende a aumentar o carregamento do fármaco no adesivo transdérmico, sendo este carregamento maior que do o sistema em que o fármaco é incorporado diretamente

no adesivo. Dessa forma, este sistema é usado para controlar a liberação do fármaco por vários dias (BRÁS, 2016).

Os sistemas de reservatório e membrana limitante de taxa de liberação caracterizam-se pela inclusão de um compartimento específico, denominado de reservatório, que contém a quantidade de fármaco necessária para produzir efeito terapêutico. Este compartimento ou reservatório pode conter o fármaco na forma de solução, suspensão ou gel. Este “depósito” encontra-se delimitado a nível superior pela camada protetora e a nível inferior por uma membrana semipermeável, que pode ser porosa ou não, que controla a velocidade de liberação do fármaco. Esse modelo pode ser planejado para conter quantidades mais elevadas de fármaco do que um sistema transdérmico mais simples, permitindo uma liberação controlada por vários dias ou semanas (AULTON, 2016; BRÁS, 2016).

4.2.2. Formulações Oraís de Liberação Modificada

Se o medicamento serve apenas de suporte para a substância ativa, pouco interferindo nas características da liberação, esta forma farmacêutica é denominada como liberação imediata. Os possíveis fatores limitantes de taxa de liberação de formulações sólidas de liberação imediata após a administração oral são relacionados à baixa solubilidade ou baixa permeabilidade do fármaco no trato gastrointestinal, podendo também haver fatores relacionados a forma farmacêutica, como excipientes e processo produtivo, e do insumo farmacêutico ativo (IFA), como propriedades do estado sólido incluindo polimorfismo, higroscopia e tamanho de partícula (AULTON, 2016; MANADAS et al., 2002).

Conforme a RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010, da Anvisa, forma farmacêutica de liberação imediata de uso oral é aquela em que a dose total da substância ativa é disponibilizada rapidamente após sua administração. Em ensaios *in vitro* apresenta, em geral, dissolução média de no mínimo 75% da substância ativa em até 45 minutos. Tal forma farmacêutica pode ainda apresentar tipos de dissoluções diferenciadas em rápida e muito rápida. A dissolução muito rápida deve ser de no mínimo 85% da substância ativa em até 15 minutos e a dissolução rápida de no mínimo 85% da substância ativa em até 30 minutos.

Quando o fármaco não é liberado imediatamente após a administração, ou seja, há um atraso entre a administração do medicamento ao paciente e a detecção do fármaco no sangue, pode-se dizer que a forma farmacêutica é de liberação retardada. Por exemplo, o direcionamento local-específico é um tipo de liberação retardada que visa direcionar regiões específicas do trato gastrointestinal, como o intestino delgado ou o cólon. Já as formas farmacêuticas de liberação prolongada ou sustentada possibilitam uma diminuição na frequência de dosagem, quando comparadas com uma forma farmacêutica de liberação imediata, já que os níveis plasmáticos de fármaco são sustentados por períodos prolongados (AULTON, 2016).

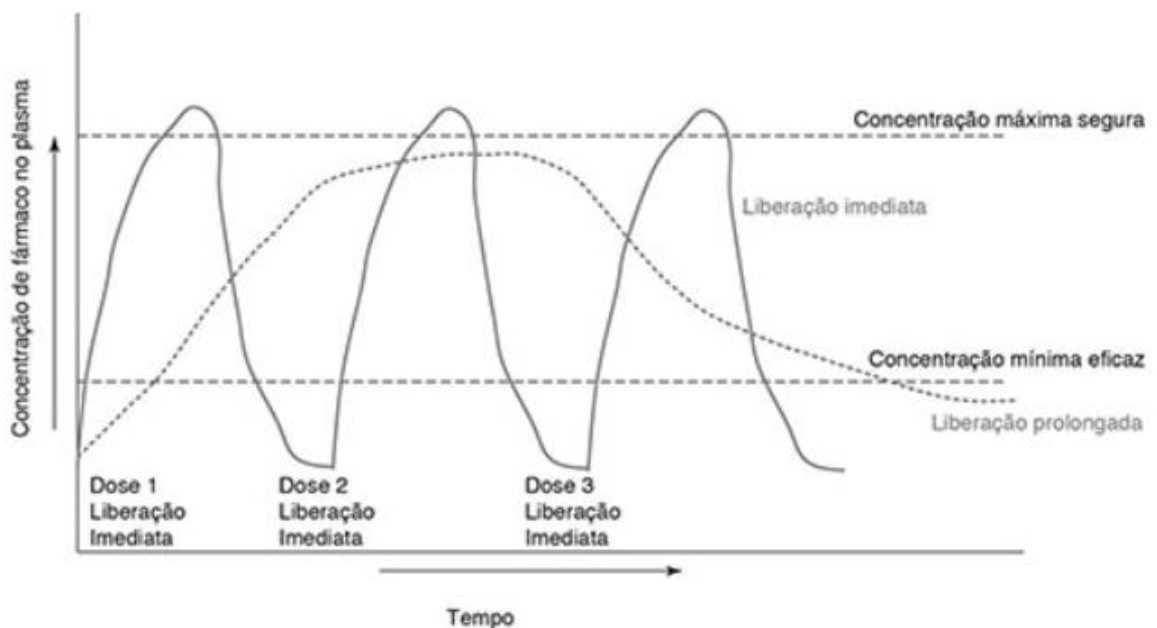
Conforme a RDC nº 31, de 11 de agosto de 2010, da Anvisa, formas farmacêuticas de liberação retardada são aquelas que apresentam liberação modificada em que a substância ativa é liberada em um tempo diferente daquele imediatamente após a sua administração. As preparações gastro-resistentes são consideradas forma de liberação retardada, pois são destinadas a resistir ao fluido gástrico e liberar a substância ativa no fluido intestinal. As formas farmacêuticas de liberação prolongada são aquelas que apresentam liberação modificada em que a substância ativa é disponibilizada gradualmente da forma farmacêutica por um período de tempo prolongado. Os comprimidos revestidos de bupropiona disponibilizados no SUS se enquadram nesta última definição.

Portanto, ao modificar a liberação do fármaco, a eficácia do medicamento pode ser alterada, sendo o efeito retardado ou prolongado. Nas formas farmacêuticas de liberação prolongada, também pode haver diminuição da toxicidade e dos efeitos secundários sem haver redução da eficácia terapêutica. A liberação prolongada pode ser um processo mais lento que os convencionais, ou modulado para manter constantes as concentrações dentro dos níveis plasmáticos eficazes, com liberação de concentração estabelecida do fármaco de forma reprodutível (NICOLETTI;FRASSON, 2006).

A manifestação dos sintomas durante o tratamento farmacológico de várias doenças crônicas pode ocorrer se a concentração do fármaco na corrente sanguínea cair abaixo da concentração mínima efetiva, como na depressão(AULTON, 2016). Neste caso, é importante mencionar que a bupropiona é um antidepressivo indicado na terapia de abandono do fumo.

Com os comprimidos de liberação prolongada é possível conseguir a diminuição do número de doses diárias, levando-se a um tratamento contínuo e assim reduzir picos plasmáticos, mantendo as concentrações dentro do intervalo terapêutico (NICOLETTI;FRASSON, 2006). Outro ponto importante é que uma forma farmacêutica de liberação prolongada com uma dose única diária é considerada mais conveniente para os pacientes, reduzindo o risco de esquecimento de doses durante o dia e melhorando a adesão ao tratamento (AULTON, 2016).

Figura 4. Representação esquemática comparativa dos perfis plasmáticos (sanguíneos) de medicamentos orais de liberação imediata e prolongada.



Fonte: (AULTON, 2016).

Na figura figura 4 pode-se observar que de ser administradas três doses do medicamento de liberação imediata para manter os mesmos níveis efetivos de fármaco alcançada com uma dose do medicamento de liberação prolongada. Porém, neste exemplo, a concentração máxima ($C_{m\acute{a}x}$) ultrapassa o limite superior seguro quando as formulações de liberação imediata são repetidamente administradas. Já

no perfil de liberação prolongada (linha tracejada), o $C_{m\acute{a}x}$ é reduzido e o tempo de liberação é aumentado, evitando também oscilações das concentrações plasmáticas (AULTON, 2016).

No estômago, os valores de pH são muito baixos em comparação com o gradiente de pH observado no trato gastrointestinal. O baixo pH do suco gástrico é resultado da secreção de íons hidrogênio pela mucosa gástrica. Na presença de alimentos pode variar entre 1,5 e 3,0, ao passo que na sua ausência verifica-se um aumento para valores da ordem de 4,0-5,0. Já no intestino delgado e cólon, e em condições fisiológicas normais, estes valores são maiores, por volta de 6,6 no intestino delgado proximal e 7,5 no intestino delgado distal, devido à neutralização do conteúdo gástrico pelas secreções pancreáticas alcalinas e também a secreção de bicarbonato por parte da mucosa do intestino delgado. Essa mudança no pH costuma ser usada como gatilho para a liberação de fármaco no intestino delgado via revestimento gastrorresistente (liberação retardada). No intestino grosso, nas porções ceco e cólon direito o pH é 6,4. Esta redução do valor de pH é devido ao conteúdo intestinal ser fermentado pelas bactérias colônicas, o que origina ácidos graxos de cadeia curta e íons hidrogênio. O pH se eleva para pH 7,1 no cólon esquerdo e reto, podendo até alcançar valores mais altos (próximos a 8,0) (FREIRE et al., 2006; AULTON, 2016)

A maioria dos fármacos é mais extensamente absorvido no intestino delgado. Embora o tempo de trânsito de uma forma farmacêutica através dessa região seja em geral ao redor de 3 a 4 horas, pode durar mais tempo, até 9 horas. O tempo que uma forma farmacêutica permanece no estômago, no intestino delgado e no cólon pode ser decisivo para alguns sistemas de liberação modificada, pois ela estará no seu local de absorção apenas por algumas horas (AULTON, 2016).

Deve-se considerar que o uso de sistemas de liberação modificada por via oral, acarreta em impossibilidade de interrupção ágil da ação farmacológica, já que a liberação *in vivo* e a absorção é gradual. Trata-se de uma forma farmacêutica de difícil adaptação posológica interindividual, evitando-se fracionamento, uma vez que

a cinética de liberação dependente da integridade e tamanho da dose unitária (NICOLETTI ;FRASSON, 2006).

Então um sistema de liberação prolongada ideal precisa apresentar as seguintes características: rápido alcance da concentração terapêutica e manter-se dentro desta, não deve ser sensível ou com possibilidade de obstrução por fatores ambientais, ou ainda funcionar por vários mecanismos. Necessita ser previsível por princípios físico-químicos, devendo o fármaco ser intensamente disperso e permitir a utilização de vários fármacos e várias dosagens. Também é essencial ter capacidade de elevar ou manter a estabilidade física e química do fármaco, e acima de tudo ser um sistema otimizado, ou seja, que garanta eficiência, segurança e confiabilidade elevadas ao medicamento (NICOLETTI ;FRASSON, 2006).

4.2.2.1. Comprimidos de liberação prolongada do tipo matriz hidrofílica

A utilização de sistemas matriciais constituídos por vários tipos de polímeros é interessante. Uma das estratégias mais empregadas no desenvolvimento de uma formulação oral de liberação modificada são as matrizes hidrofílicas, devido às vantagens inerentes a estes sistemas: versatilidade, garantia da eficácia, baixo custo e produção que recorre a equipamentos e técnicas convencionais. Além disso, a utilização desses sistemas pode permitir a incorporação de quantidades relativamente altas de fármacos. O sistema matricial hidrofílico pode ser definido como um sistema que modula a liberação da(s) substância(s) ativa(s), molecularmente dispersa(s) ou dissolvida(s) em um suporte resistente à desintegração (polímero ou agente formador da matriz) (LOPES et al., 2005).

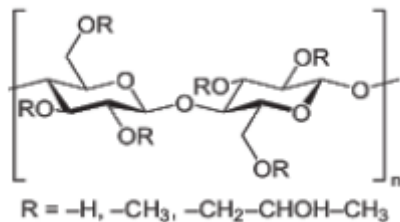
O material que compõe a matriz geralmente é um polímero hidrofílico que pode sofrer erosão. Os sistemas matriciais podem modular a liberação dos fármacos pelos processos de erosão, difusão e intumescimento, muitas vezes podendo ter a coexistência de dois ou três mecanismos citados (SANTOS, 2018).

Os materiais descritos para compor matrizes hidrofílicas são: polímeros não-celulósicos naturais ou semi-sintéticos como ágar-ágar, alginatos, gomas; os

derivados da celulose como a metilcelulose (MC), a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), a hidroxietilcelulose (HEC), a hidroxipropilcelulose (HPC) e a carboximetilcelulose (CMC), e por último a quitosana e polímeros do ácido acrílico como os carbômeros (SANTOS, 2018).

Um dos derivados da celulose mais usados para prolongar a liberação de fármacos é a HPMC, que se destaca pela ampla aplicação em formulações orais disponíveis comercialmente. Esta ampla utilização de matrizes de HPMC deve-se à grande versatilidade do polímero, que se classifica de acordo com a sua viscosidade, dependendo do peso molecular, e da proporção entre os grupos substituintes metoxila e hidroxipropila. O grau de hidratação deste polímero hidrossolúvel vai depender também das características físico-químicas como massa molecular, grau de substituição e a viscosidade, sendo importante enfatizar que esta se correlaciona com o seu peso molecular (LOPES et al., 2005).

Figura 5. Estrutura química do polímero formador de matriz hidroxipropilmetilcelulose.



Fonte: (SANTOS, 2018).

Este polímero hidrofílico possui uma característica muito importante quando se discute a aplicabilidade em sistemas de liberação modificada, que é a capacidade de intumescimento/relaxamento. Esta propriedade causa um efeito pronunciado na cinética de liberação do fármaco incorporado. Também apresenta outras características como ser um polímero de natureza não-tóxica e não-iônica, minimizando problemas de compatibilidade farmacotécnica com outros componentes do medicamento. Formulações baseadas em HPMC alcançaram grande aplicação nos medicamentos comercializados devido a capacidade de incorporar altas quantidades de substâncias ativas, simplicidade na formulação (poucos

componentes), o que por sua vez implica em rapidez e economia no desenvolvimento da tecnologia associada à sua produção industrial. Também há possibilidade de produção de comprimidos matriciais por compressão direta, com boas características de compressão, sem necessidade de etapa prévia de granulação. A granulação via úmida principalmente aumenta o tempo e custo do processo produtivo associado e pode expor o fármaco à condições adversas que podem comprometer sua estabilidade físico-química, como contato com umidade e altas temperaturas na operação de secagem do granulado (LOPES et al., 2005)

Polímeros como a HPMC entram em contato com fluidos do trato gastrointestinal e não formam géis verdadeiros, pois não há reticulação entre as cadeias poliméricas. Por isso, são melhor descritos como formadores de dispersões muito viscosas. Sua estrutura é mais dinâmica do que a dos géis verdadeiros (p. ex., ácido algínico reticulado), devido às cadeias possuírem certa mobilidade entre si, de modo que o espaço contínuo intersticial não é fixo. A taxa na qual a água (oriunda dos fluidos gastrointestinais) difunde a partir do comprimido – e depois pelo “gel hidratado” – determina a taxa de liberação do fármaco (AULTON, 2016).

A hidratação da HPMC é muito pouco afetada pela variação natural do pH ao longo do trato gastrintestinal, permitindo alcançar uma velocidade praticamente constante de liberação em alguns casos. Essa constância pode ser explicada pelo modelo matemático de perfil de liberação de ordem zero. Este modelo cinético demonstra que as formas farmacêuticas liberam a mesma quantidade de fármaco por unidade de tempo, resultando em um gráfico linear da fração de fármaco dissolvido *versus* tempo. É um modelo ideal para as formas farmacêuticas de liberação prolongada, e, interessante, em alguns casos, é alcançado na prática. O mecanismo pelo qual a HPMC atua e sua ação no sistema matricial resultante tem sido objeto de diversos estudos. Entre os parâmetros investigados está a taxa de penetração da água no sistema, a velocidade de hidratação e a extensão do intumescimento do polímero (LOPES et al., 2005; MANADAS et al., 2002).

Entretanto, há algumas questões a se considerar. O sistema de matriz hidrofílica apresenta risco de “efeitos do alimento”, podendo haver alterações na

farmacocinética quando administrado concomitantemente com alimentos ou em jejum, resultando em perfis sanguíneos diferentes. Essa variação costuma resultar do desafio do ambiente gastrointestinal, que varia em relação ao fluido, ao alimento e ao trânsito. Essas podem ser condições desafiadoras para o delineamento de um comprimido de matriz hidrofílica (AULTON, 2016).

Na produção do medicamento, o fármaco é misturado ao polímero hidrofílico formador de matriz (em geral, junto com alguns outros excipientes, principalmente para melhorar o fluxo dos pós) e submetido a operação de compressão direta. O polímero costuma estar na forma de pó ou grânulo e os comprimidos são fabricados por compressão direta ou compactação em cilindros (processos de granulação a seco). O fármaco está interposto entre partículas de polímero no comprimido decorrente do processo de compressão. Quando exposto ao fluido, o material polimérico no comprimido começa a intumescer, originando uma matriz viscosa, “tipo gel”. O gel, então, possibilita a liberação do fármaco, havendo a difusão gradual do fármaco a partir da camada de gel, ou por erosão da camada “tipo gel”, com subsequente liberação e dissolução das partículas do fármaco retidas dentro dela (AULTON, 2016).

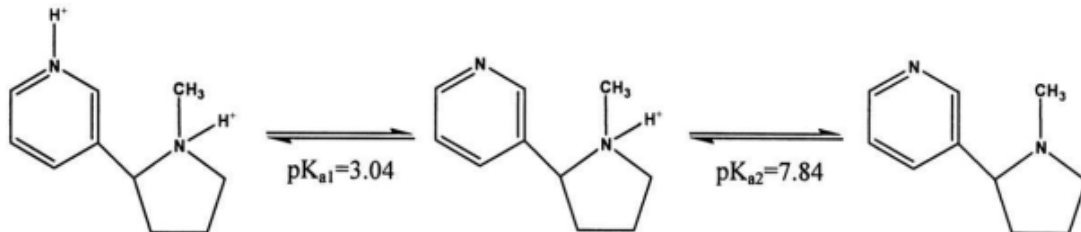
4.3. Adesivo transdérmico de nicotina no tratamento do tabagismo

A nicotina é um alcaloide líquido natural, que apresenta densidade 1,010 g.mL⁻¹ a 20°C e é extraída das folhas do tabaco (*Nicotiana tabacum* L.). Em sua estrutura química apresenta-se como uma amina terciária e aromática, quimicamente denominada 3-(1-metil-2-pirrolinidil) piridina. É uma base volátil, com coloração amarelo pálido, higroscópica, bastante solúvel em água, etanol, clorofórmio e óleos que se torna marrom e adquire o odor do tabaco na exposição ao ar, tendo meia-vida em torno de duas horas (CUNHA et al., 2007; RUELA, 2012).

A estrutura química está apresentada abaixo. Pode-se inferir que a nicotina possui caráter anfifílico, apresentando coeficiente de partição óleo/água ($\log_{K_{ow}}$) igual a 1,17, possuindo dois grupamentos ionizáveis, uma piridina pKa 3,04 e um anel pirrolidona pKa 7,84. É altamente solúvel em solventes polares e apolares, apresenta baixa massa molecular (123,23 g.mol⁻¹), o que a torna teoricamente um

eficiente penetrante, o que também se traduz na prática clínica (CUNHA et al., 2007; RUELA, 2012).

Figura 6. Estrutura química e ionização da molécula de nicotina.



Fonte: (RUELA, 2012)

A nicotina é fortemente alcalina e muito solúvel tanto em água como em lipídeos, em sua forma básica. A absorção da nicotina através das membranas biológicas é dependente do pH. No pH fisiológico, cerca de 31% da nicotina encontra-se na forma não ionizada em pH 7,4, atravessando as membranas facilmente. Em geral, a nicotina é mais difícil de ser absorvida em sua forma ionizada. Assim, a biodisponibilidade da nicotina aumenta em meios alcalinos, em que a molécula está menos ionizada (PRAÇA, 2010).

Na TRN, o tratamento consiste na aplicação diária de um adesivo transdérmico durante 4-8 semanas, trocados a cada 16 ou 24 horas, dependendo de cada formulação particularmente. Os adesivos são disponibilizados nas doses de 7 mg, 14 mg e 21 mg. A partir da dose inicial é realizada a redução gradual da dose diária de nicotina a cada 2-4 semanas, utilizando um adesivo transdérmico menor a fim de fornecer uma dose ajustada ao nível de dependência. Um adesivo menor libera uma dose menor de nicotina, já que ocorre a diminuição da área do dispositivo transdérmico, durante a sua produção industrial, sem alterar as características de liberação da formulação. Essa forma de reposição é a mais indicada, pois apresenta um início de liberação lenta, que se mantém constante ao longo do dia, reduzindo os efeitos colaterais. É mais comum a presença de irritações na pele relacionadas à nicotina e às formulações transdérmicas que podem comprometer a continuidade do tratamento (CUNHA et al., 2007; PRAÇA, 2010; RUELA, 2012).

No Brasil, o medicamento referência utilizado para TRN na forma farmacêutica de adesivo era o NiQuitin, fabricado pela GlaxoSmithKline Ltda e registrado, registrado em 12/07/1999 e com vencimento do registro nº 101070153 em 07/2019 (ANVISA, 2022). Este é caracterizado como um dispositivo do tipo reservatório e membrana, e é esperado um perfil de liberação linear ou ordem zero (concentração versus tempo). Porém, ocorre acúmulo de nicotina na camada adesiva durante a estocagem, sendo que no início do processo de liberação pode-se esperar uma cinética de Higuchi (concentração versus raiz quadrada do tempo), decorrente de um efeito *burst* nos tempos iniciais de liberação (RUELA, 2012). Em 25/09/2017, uma nova formulação do NiQuitin foi registrada, na categoria regulatória “medicamento novo”, sob registro nº 134800106, com vencimento em 07/2029. A nova formulação é um adesivo transdérmico transparente de nicotina, comercializado na embalagem primária do tipo envelope de alumínio e polietileno. Este medicamento é fabricado pela GlaxoSmithKline Dungarvan Ltd, na Irlanda, e é registrado e importado pela Mappel Indústria de Embalagens S.A no Brasil (ANVISA, 2022; PRAÇA, 2010). Pela análise dos componentes, a nova formulação não é mais do tipo reservatório e membrana, o que será discutido posteriormente nesta seção.

Este adesivo está disponível em três dosagens: 21 mg, contendo 114 mg de nicotina sendo liberado 21 mg/dia; 14 mg contendo 78 mg de nicotina sendo liberado 14mg/dia e ainda 7 mg, contendo 36 mg de nicotina sendo liberado 7 mg/dia de nicotina. Cada dosagem está disponível em embalagens de 7 ou 14 adesivos (conjuntos para uma ou duas semanas), em cartelas individuais (ANVISA,2022; PRAÇA, 2010). A composição de cada adesivo transparente de NiQuitin® apresenta diferentes camadas compostas por copolímero de acetato de vinil etileno, tereftalato de polietileno/acetato de viniletetileno, poliisobutileno, filme de polietileno de alta densidade 30 mcm (pologada), filme de poliéster siliconizado e tinta branca de impressão (ANVISA, 2022; PRAÇA, 2010).

Deve ser feito um rodizio do local onde o adesivo NiQuitin® é aplicado na pele, a cada 24 horas. Em mulheres, não se deve utilizá-lo no seio, e em homens não os colocar em região com pelos. A região deve estar protegida diretamente da exposição ao sol, e não há restrições quanto ao seu uso na água (PRAÇA, 2010).

Os efeitos colaterais comuns dos usuários tratados com NiQuitin® são sonhos anormais, astralgia (dor nas articulações), constipação, secura da boca, aumento da tosse, insônia, mialgia, náuseas e faringite. Os efeitos que podem estar relacionados a nicotina são: sonhos anormais, secura da boca, insônia, dispepsia e náuseas. Os que podem ser devido a suspensão do fumo incluem artralgia (dor nas articulações), constipação, mialgia (dor muscular), síndrome do resfriado e faringite (PRAÇA, 2010).

Além do NiQuitin, atualmente há outro adesivo de nicotina disponível para compra no país. O medicamento é o Nicotinell, registrado na categoria regulatória “medicamento similar”, que se apresenta como adesivo com 17,5 mg de nicotina, liberando 7 mg em 24 h; adesivo contendo 35 mg de nicotina, liberando 14 mg em 24 h; adesivo contendo 52,5 mg de nicotina liberando 21 mg em 24 h. É fabricado pela LTS Lohmann Therapie-Systeme AG, na Alemanha, e registrado, importado e distribuído pela PF Consumer Healthcare Brazil Importadora e Distribuidora de Medicamentos Ltda. O medicamento é composto por copolímero metacrilato butilado básico, filme de poliéster revestido de alumínio, copolímero acrilatovinilacetato e triglicerídeos de cadeia média, papel (26 g/m²) e filme de poliéster siliconizado – alumínio de um dos lados, sendo acondicionado em embalagem primária do tipo sachê (ANVISA, 2022).

Ambos os medicamentos transdérmicos, NiQuitin e Nicotinell, pela análise de seus componentes, apresentam-se como medicamentos do tipo matriz, podendo o fármaco estar diretamente incorporado no adesivo. Geralmente, a cinética de liberação deste tipo de sistema segue o modelo de Higuchi, sendo a quantidade liberada ao longo do tempo dependente da quantidade do fármaco na formulação. À medida que decresce a quantidade de fármaco no adesivo, a velocidade de liberação diminui. Por isso, há uma maior quantidade de fármaco, de modo a obter um dispositivo saturado, não sendo a nicotina totalmente liberada. Durante o tempo previsto para uso do medicamento (24 h), a quantidade de nicotina ainda é alta, e o perfil de liberação se assemelha com uma cinética de ordem zero (ANVISA, 2022; PRAÇA, 2010).

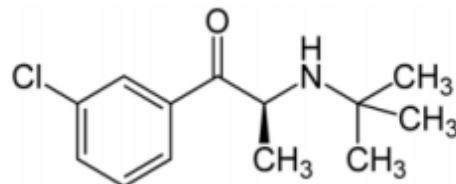
Nota-se que ambos medicamentos transdérmicos contendo nicotina disponíveis são fabricados fora do país. Tal fato, denota uma dependência tecnológica, carecendo do desenvolvimento de processos no Brasil especializados

na fabricação de adesivos transdérmicos, ou senão realizar transferência de tecnologia para produção destes medicamentos no país.

4.4. Cloridrato de bupropiona no tratamento do tabagismo

A bupropiona, quimicamente (terc-butiamino) -1-(3-clorofenil) (propano-1-ona), é um fármaco antidepressivo tricíclico, pertencente a classe das aminocetonas. O IFA cloridrato de bupropiona é muito higroscópico e suscetível à degradação pela luz e na presença de umidade. Possui peso molecular de 276,2 g/mol, é altamente solúvel em água (140 mg/L a 25 °C) e também é solúvel em metanol, etanol, acetona, éter e benzeno. Possui pKa igual a 8,22, e caráter fortemente básico e o log P estimado é de 3,85, conferindo característica hidrofóbica e podendo favorecer sua permeabilidade intestinal (PUBCHEM, 2021; SANTANA ROSA et al., 2018).

Figura 7. Estrutura química da bupropiona



Fonte: SANTANA ROSA et al., 2018.

O fármaco é indicado no tratamento de transtorno depressivo maior (TDM) ou na prevenção de recaídas e recorrências de episódios depressivos após resposta inicial satisfatória. É também indicado, em dosagens diferentes, para tratamento da dependência à nicotina e como adjuvante na cessação tabágica. Diferente dos demais antidepressivos que realizam a inibição da receptação de serotonina e que inibem as isoenzimas monoamina oxidases (MAO), a bupropiona é um inibidor seletivo da recaptação neuronal de catecolaminas (noradrenalina e dopamina) (IRND), com efeito mínimo na recaptação de indolaminas (serotonina) e que não inibe a MAO. O efeito do fármaco nas fendas sinápticas ocasiona um pequeno aumento na concentração de norepinefrina e dopamina, sendo também

um antagonista não competitivo dos receptores acetilcolinérgicos nicotínicos. Acredita-se que o mecanismo de ação da bupropiona seja, portanto, mediado por mecanismos noradrenérgicos e/ ou dopaminérgicos (ANVISA,2022;HILAL-DANDAN; BRUNT,2015; SANTANA ROSA et al., 2018).

A bupropiona é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal após administração oral e o pico de concentração plasmática ocorre em 2 horas. A meia-vida do fármaco é de aproximadamente 21 horas. É recomendado iniciar com a dosagem de 150 mg por dia, podendo aumentar a dose até no máximo até a 300 mg. Por inibir a CYP2D6, a bupropiona pode interagir com fármacos que serão metabolizadas por essa enzima, como os antidepressivos tricíclicos (WOICIEKOSKI, 2018).

A principal enzima que converte a bupropiona em hidroxibupropiona é a citocromo CYP2B6, que metaboliza o fármaco no fígado a partir da oxidação e redução. A maior parte dos metabólitos ativos são eliminados na urina e outra parte nas fezes (SANTANA ROSA et al., 2018).

A bupropiona apresenta efeitos colaterais neurológicos como dores de cabeça, tremores e convulsões. Pacientes com anorexia ou bulimia nervosa não devem utilizar esse fármaco devido ao maior risco de convulsões. O fármaco é uma boa escolha para pacientes que querem parar de fumar, pois diminui o desejo por nicotina e duplica as taxas de cessação do tabagismo, o que se deve aos seus efeitos na regulação de neurotransmissores, como descrito anteriormente nesta mesma seção (WOICIEKOSKI, 2018).

De acordo com a Portaria Conjunta nº 10, de 16 de abril de 2020, o medicamento utilizado no tratamento do tabagismo é o cloridrato de bupropiona na forma farmacêutica de comprimido de 150 mg (liberação prolongada). O medicamento referência com indicação antitabagismo, conforme lista da Anvisa atualizada em 08/04/2022, é o “Cloridrato de bupropiona”, na forma farmacêutica comprimido revestido de liberação prolongada, produzido pelo laboratório União Química - Farmacêutica Nacional S/A. Ressalta-se a diferença entre os medicamentos com indicação antitabágica e antidepressiva, sendo anteriormente definido. Comercialmente, estão disponíveis formulações de liberação lenta (XL) e prolongada (SR), o que afeta as características biofarmacêuticas de liberação,

absorção intestinal e biodisponibilidade oral. Na tabela 4 estão descritos dez medicamentos contendo cloridrato de bupropiona com registro em situação válida na Anvisa e classe terapêutica definida como antitabágico, em pesquisa realizada em 20/04/2022. Destes, 5 são genéricos, 4 são similares e 1 é referência. Pode-se perceber um maior número de medicamentos registrados contendo este fármaco (BRASIL,2018; ANVISA, 2022a).

Segundo a RDC 200 de 2017, medicamento de referência é definido como um produto inovador registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária. Um genérico é um medicamento similar a um produto de referência ou inovador, sendo intercambiável e normalmente produzido após a patente expirar. O similar é equivalente ao medicamento registrado no órgão federal, diferindo somente em características relativas ao tamanho e forma do produto por exemplo, e deve sempre ser identificado por nome comercial ou marca. Já o medicamento novo é aquele que contém o Insumo Farmacêutico Ativo - IFA novo no país (BRASIL, 2018).

A análise qualitativa dos medicamentos contendo bupropiona com indicação antitabágica foi realizada, analisando oito dos dez medicamentos apresentados no Quadro 2. Dois medicamentos não foram analisados, pois as bulas não estavam disponíveis no momento da pesquisa na página da Anvisa. As formulações apresentaram composição qualitativa muito similar, porém nenhuma delas foi a mesma do medicamento referência. Todos os medicamentos contêm os seguintes excipientes no núcleo do comprimido, que geralmente são produzidos por mistura dos pós e compressão direta: celulose microcristalina (diluyente), hipromelose (formador de matriz hidrofílica), cloridrato de cisteína (antioxidante) e estearato de magnésio (lubrificante). Ressalta-se que todos os medicamentos registrados no Brasil contendo cloridrato de bupropiona com indicação antitabagismo, possuem em sua formulação o composto hipromelose (HPMC), que permite formar uma matriz que modula a velocidade de liberação do fármaco, conforme previamente apresentado na seção 6.1. “Comprimidos de liberação prolongada do tipo matriz hidrofílica” (LOPES et al., 2005). Álcool polivinílico (agente de revestimento) e talco (deslizante) somente foram reportados na composição qualitativa do medicamento referência, visto que são excipientes provavelmente usados no revestimento dos núcleos dos comprimidos. Todos

medicamentos contêm macrogol e dióxido de titânio, também usados em revestimento de comprimidos, porém a maior diferença entre as formulações são os pigmentos/ corante usados no filme de revestimento (AULTON, 2016).

É importante considerar que para intercambialidade de medicamentos de liberação modificada são necessários estudos bem concebidos no desenvolvimento de novas formulações, incluindo ensaios *in vitro* e *in vivo*, garantindo a eficácia e segurança destas preparações registradas como similares ou genéricos. O medicamento comparado é o de marca referência, e as novas formulações passam por uma triagem *in vitro*, com ensaios de perfil de dissolução comparativo. Posteriormente, uma formulação é selecionada e passa por ensaios de bioequivalência, com voluntários humanos sadios. Ao avaliar a composição das formulações, a função do revestimento do comprimido de bupropiona não está relacionada à modificação das características de liberação *in vitro*, sendo, portanto, de menor criticidade no processo produtivo. Por outro lado, o núcleo do comprimido é responsável por controlar a velocidade de liberação, sendo a composição e produção fatores críticos para assegurar a eficácia e segurança do produto acabado. Neste sentido, o uso do excipiente hipromelose deve ser apropriadamente avaliado na etapa de desenvolvimento, pois as características e quantidade deste excipiente irão afetar toda cinética de liberação *in vitro* da bupropiona (LOPES et al., 2005).

Todos os medicamentos são embalados em blister de alumínio, indicando a necessidade de maior grau de proteção à luz e umidade, o que pode denotar que problemas de estabilidade química das formulações contendo bupropiona. Isto é ainda mais evidente observando a composição da formulação contendo antioxidante, mesmo usando uma embalagem menos permeável ao ar e umidade como os blisters de alumínio (AULTON, 2016).

QUADRO 2 – Medicamentos contendo cloridrato de bupropiona com indicação antitabágica.

Nome do produto/ Classe regulatória	Nome da empresa detentora do registro - CNPJ	Embalagem primária	Diferença na composição qualitativa dos excipientes*
--	--	--------------------	--

Bupium/S	Ems Sigma Pharma Ltda - 00.923.140/0001-31		vermelho allura 129 e azul brilhante 133 laca de alumínio
Cloridrato de bupropiona/G	Ems S/A - 57.507.378/0003-65	Blister de alumínio/alumínio	vermelho allura 129 e azul brilhante 133 laca de alumínio.
	Germéd Farmacêutica Ltda - 45.992.062/0001-65		vermelho allura e azul brilhante 133 laca de alumínio
	Nova Química Farmacêutica S/A - 72.593.791/0001-11		cloridrato de cisteína, vermelho allura 129 e azul brilhante 133 laca de alumínio.
Cloridrato de bupropiona/R	União Química Farmacêutica Nacional S/A - 60.665.981/0001-18	Strip de alumínio/plástico	álcool povilínico, talco, corante vermelho 40 laca AL, indigotina laca de alumínio.
Noradop/S	Nova Química Farmacêutica S/A - 72.593.791/0001-11	Blister de alumínio/alumínio	vermelho allura 129 e azul brilhante 133 laca de alumínio
Seth/S	União Química Farmacêutica Nacional S/A - 60.665.981/0001-18	Strip de alumínio/plástico	NÃO INFORMADO
Ziety/S	Prati Donaduzzi & Cia Ltda - 73.856.593/0001-66		NÃO INFORMADO
Cloridrato de bupropiona/G	Legrand Pharma Indústria Farmacêutica Ltda - 05.044.984/0001-26	Blister de alumínio/alumínio	vermelho allura 129 e azul brilhante 133 laca de alumínio.
	Prati Donaduzzi & Cia Ltda - 73.856.593/0001-66		dióxido de silício, corante azul de indigotina 132 laca de alumínio, macrogol, corante vermelho de eritrosina laca de alumínio.

Todos os medicamentos contêm celulose microcristalina, hipromelose, cloridrato de cisteína, estearato de magnésio, macrogol e dióxido de titânio.

S, similar; R, referência; G, genérico.

FONTE: ANVISA, 2022a. Pesquisa realizada em 08/04/2022.

A bupropiona é um medicamento que não deve ser partido, triturado ou mastigado já que tais procedimentos podem acelerar a absorção dos princípios ativos pelo organismo, visto que a quebra do revestimento pode desregular os mecanismos de assimilação no corpo e o tempo de atividade e acabar com a função de liberação lenta, podendo correr o risco de acontecer uma intoxicação devido a intensa absorção ou mesmo ocasionar efeitos colaterais graves (ANVISA, 2022b).

A exposição à bupropiona pode ser aumentada quando os comprimidos de ação lenta são ingeridos com alimentos. A interferência de alimentos é um fator que limita o funcionamento de medicamentos de liberação modificada por via oral, sendo algo que deve ser orientado ao paciente durante o uso desse fármaco (ANVISA, 2022b).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O tratamento para cessação do tabagismo oferecido pelo SUS através do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Tabagismo aprovado pela Portaria Conjunta SCTIE/SAES/MS nº 10, de 16 de abril de 2020, é de grande importância para que a população tenha acesso a um cuidado profissional gratuito com aconselhamento terapêutico e tratamento medicamentoso. Este tratamento é baseado em medicamentos que aumentam as chances de parar de fumar.

As formas farmacêuticas de liberação modificada empregadas no tratamento do tabagismo são tecnologias já incorporadas ao SUS. Logo, as vantagens destes sistemas de liberação tornam-se amplamente acessíveis à população. Estes medicamentos indicados como adjuvantes para cessar o tabagismo, como o adesivo transdérmico de nicotina e o comprimido revestido de bupropiona, são vantajosos porque diminuem o número de administrações diárias, melhoram a adesão do paciente e evitam os picos plasmáticos (ou oscilações nas concentrações plasmáticas). Deste modo, mantêm as concentrações do fármaco dentro do intervalo terapêutico por maior tempo. Embora o comprimido de bupropiona seja disponibilizado na forma de medicamento genérico e produzido no país por várias indústrias farmacêuticas, observa-se que os medicamentos transdérmicos de nicotina ainda são importados, indicando dependência tecnológica no desenvolvimento de produtos farmacêuticos altamente especializados.

Sendo assim, foi possível neste trabalho destacar a importância do tratamento do tabagismo, visto ser um problema de saúde pública, que gera diversas complicações à saúde dos fumantes a longo prazo, como doenças pulmonares e vários tipos de câncer. O investimento em políticas públicas para prevenir ou cessar o tabagismo torna-se essencial para reduzir gastos com o tratamento das complicações relacionadas ao hábito de fumar. Destaca-se a importância do SUS neste cenário, permitindo a incorporação de novas tecnologias, tais como as formulações de liberação modificada, o que no caso do tabagismo já apresenta resultados positivos na redução do número expressivo de fumantes ao longo das duas últimas décadas.

6. REFERÊNCIAS

ANVISA. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. **Consultas/ Medicamentos**. 2022a. Disponível em: < <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>>. Acesso em:08 abril. 2022.

ANVISA. Agência Nacional De Vigilância Sanitária. **Bulário Eletrônico**. 2022b. Disponível em: < <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/>>. Acesso em:05 março. 2022.

AULTON, Michael E.; TAYLOR, Kevin M. G. **Aulton delineamento de formas farmacêuticas**. 4 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 9788595151703. Disponível em: <<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/books/9788595151703>>. Acesso em: 22 setembro. 2021.

BRÁS, Ana Rita Rodrigues. **Sistemas de administração transdérmica de fármacos : desafios e oportunidades**. 2016. Tese (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de Coimbra, Portugal, 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria Conjunta no 10, de 16 de abril de 2020. Aprova o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas do tabagismo. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF. 24 abr. 2020.

BRASIL, MS/Anvisa. Resolução nº 200, de 26 de dezembro de 2017 . Dispõe sobre os critérios para a concessão e renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF. 29 jan. 2018.

CARDOSO, Filipa Dias. **Nanotecnologia aplicada à dermofarmácia**. 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade de Algarve, Portugal, 2019.

CUNHA, Gilmara Holanda da et al. Nicotina e tabagismo. **Revista Eletrônica - Pesquisa Médica**, v. 1, n. 4, p. 1–10, 2007.

FREIRE, Ana Cristina et al. Liberação específica de fármacos para administração no cólon por via oral. I-O cólon como local de liberação de fármacos. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, p. 319-335, 2006. Disponível em: < <https://doi.org/10.1590/S1516-93322006000300003> >. Acesso em: 15 fevereiro. 2022.

HILAL-DANDAN, Randan; BRUNTON, Laurance. **Manual de Farmacologia e Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12 ed. AGMH Editora Ltda, 2015.

9788580555066. Disponível em:

<https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788580555066/>. Acesso em: 17 janeiro . 2022.

KASHIWABARA, Tatiana Bacelar et al. **Medicina Ambulatorial IV com ênfase em dermatologia**. 4 ed. Montes Claros: Dejan Gráfica e editora, 2016.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (Brasil). **Tabagismo**. Brasília, DF: Instituto Nacional do Câncer, 2022. Disponível em:

<<https://www.inca.gov.br/tabagismo>>. Acesso em: 28 abril. 2022.

LOPES, Carla Martins, et al. **Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos**. 2005. Dissertação (Doutorado em Serviço de Tecnologia Farmacêutica) - Universidade do Porto, Portugal. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, 2005.

MANADAS, Rui; PINA, Maria Eugénia; VEIGA, Francisco. A dissolução in vitro na previsão da absorção oral de fármacos em formas farmacêuticas de liberação modificada. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 38, n. 4, p. 375–399. 2002. Disponível em: < <https://doi.org/10.1590/S1516-93322002000400002> >. Acesso em: 15 março. 2022.

MARTINS, Maria Rita Fernandes Moraes; VEIGA, Francisco. Promotores de permeação para a liberação transdérmica de fármacos: uma nova aplicação para as ciclodextrinas. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 38, n. 1, p. 33–54, 2002. Disponível em:< <https://doi.org/10.1590/S1516-93322002000100004>> Acesso em : 16 abril. 2022.

NICOLETTI, Caroline Deckmann; FRASSON, Ana Paula Zanini. **Formas de liberação controlada: Revisão bibliográfica e avaliação comparativa da qualidade de comprimidos retard de nifedipina 20mg de referência e similar**. 2006. Monografia (Graduação em Farmácia) - Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul, Ijuí, Rio Grande do Sul, 2006.

PRAÇA, Fabíola Silva Garcia. **Liberação e permeação in vitro de produtos transdérmicos: um estudo metodológico de aparatos e de condições experimentais**. 2010. Tese (Doutorado em Medicina e Cosméticos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, 2010.

PUBCHEM. **Bupropiona - resumo composto**. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/444>>. Acesso em: 11 outubro. 2021.

ROSA, Isabelly Sabrina Santana; CAVALCANTE, Matheus Santos. Breve relato dos antidepressivos tricíclicos, incluindo o efeito terapêutico do cloridrato de bupropiona. **Revista Científica FAEMA**, v. 9, n. especial, p. 551-558, 2018. Disponível em: <<https://doi.org/10.31072/rcf.v9iedesp.633>> Acesso em: 15 janeiro. 2022.

RUELA, André Luís Morais et al. Evaluation of skin absorption of drugs from topical and transdermal formulations. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 52, n. 3, p. 527–544, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1984-82502016000300018>>. Acesso em: 15 outubro. 2021.

RUELA, André Luís Morais. **Polímeros impressos molecularmente como sistemas para liberação transdérmica de nicotina**, 2012. Tese (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, 2012.

SANTANA ROSA, Isabelly Sabrina , et al. Breve relato dos antidepressivos tricíclicos, incluindo o efeito terapêutico do cloridrato de bupropiona. **Revista Científica FAEMA**, v. 9, n. edesp, p. 551–558, 2018. Disponível em: <<https://revista.faema.edu.br/index.php/Revista-FAEMA/article/view/rcf.v9iedesp.633>>. Acesso em: 15 outubro. 2021.

SANTOS, Thamyres Conti dos. **Desenvolvimento de sistemas matriciais de liberação modificada a partir de dispersões sólidas de Ibuprofeno**. 2018. Dissertação (Mestrado em Ciências Aplicadas a Produtos para Saúde) - Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, 2018.

SILVA, José Alexsandro da et al. Administração cutânea de fármacos: Desafios e estratégias para o desenvolvimento de formulações transdérmicas. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 31, n. 3, 2010.

SILVA, Sandra Tavares da et al. Combate ao tabagismo no Brasil: A importância estratégica das ações governamentais. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 19, p. 539-552, 2014. Disponível em:<<https://doi.org/10.1590/1413-81232014192.19802012> > Acesso em: 05 novembro. 2021.

SPINK, Mary Jane Paris.; LISBOA, Milena Silva; RIBEIRO, Flávia Regina Guedes. A construção do tabagismo como problema de Saúde Pública: uma confluência entre interesses políticos e processos de legitimação científica. **Interface - Comunicação, Saúde, Educação**, v. 13, n. 29, p. 353–365, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1414-32832009000200009>>. Acesso em: 14 outubro. 2021.

TANNER, T.; MARKS, R. J. S. R. Delivering drugs by the transdermal route: Review and comment. **Skin Research and Technology**, v. 14, n. 3, p. 249–260, 2008. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1600-0846.2008.00316.x> >. Acesso em: 15 outubro. 2021.

WOICIEKOSKI, João Vitor Brusqui; FRONZA, Dilson; LISE, Andrea Maria Rigo. Tratamento farmacológico disponível no Brasil da depressão maior: Uma revisão literária. **Revista Thêma et Scientia**, v. 8, n. 2, p. 194-224, 2018.

WORD HEALTH ORGANIZATION. **Tobacco**. 2021. Disponível em:<<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tobacco>> Acesso em: 14 abril. 2022.