



Efeitos do tabagismo e da cessação do tabagismo na terapia medicamentosa

Letícia Nogueira Leite, MSc, PhD

Farmacêutica do Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos/Conselho Federal de Farmácia



Segundo estimativas da Organização Mundial da Saúde, existe mais de 1,1 bilhão de fumantes no mundo, sendo aproximadamente um bilhão do sexo masculino¹. No Brasil, em 2013, a prevalência de usuários de produtos derivados de tabaco, fumado ou não fumado, de uso diário ou ocasional, foi de 15,0%, cerca de 21,9 milhões de pessoas².

Em 2011, o tabagismo foi considerado a principal causa de morte evitável no mundo³. Só no Brasil, em 2015, foi responsável por 156.216 mortes, o que representou 12,6% de todos os óbitos de pessoas com mais de 35 anos⁴. No entanto, considerando o período de 1989 a 2010, a queda do percentual de fumantes no Brasil foi de 46%, devido a políticas de controle do

tabagismo implementadas, estimando-se que cerca de 420.000 mortes foram evitadas naquele período⁵.

Além dos malefícios à saúde, várias substâncias presentes no cigarro podem alterar a farmacocinética e a farmacodinâmica dos fármacos. A fumaça do cigarro contém mais de 4.700 substâncias químicas identificadas. Alguns dos seus componentes são capazes de causar indução enzimática (p. ex. cádmio e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos), enquanto outros agem como inibidores enzimáticos (p. ex. monóxido de carbono e nicotina)^{6,7}.

Os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos - produtos da combustão incompleta do tabaco - são as principais substâncias presentes no tabaco capazes de causar indução das isoenzimas citocromo P450 (CYP) 1A1 e a 1A2^{7,8}. Outra via metabólica, a glucuronidação, também pode ser induzida pelos hidrocarbonetos¹³.

A isoforma CYP1A2 está presente no fígado e é responsável pelo metabolismo de diversos fármacos⁹. A indução dessa isoenzima pelo tabaco pode aumentar o metabolismo de vários fármacos, sendo esse o mecanismo mais comum pelo qual o cigarro altera a farmacocinética dos fármacos^{7,10,11,12}. Assim, pacientes que fumam podem precisar de doses maiores de fármacos que são substratos da CYP1A2 para atingir o mesmo efeito terapêutico^{7,10}. Os efeitos provocados pelo cigarro no metabolismo de fármacos podem persistir por meses, após a cessação do tabagismo, e ocorrem mais frequentemente em pacientes que fumam mais de 20 cigarros por dia⁷.

Já as interações farmacodinâmicas do tabaco são atribuíveis principalmente aos efeitos da nicotina, que ativa o sistema nervoso simpático e pode aumentar ou antagonizar a ação farmacológica de alguns medicamentos^{7,13}. Além disso, estudos demonstram que o tabaco pode alterar o efeito de betabloqueadores e diminuir

a sedação de benzodiazepínicos e a analgesia de opioides, provavelmente devido aos efeitos estimulantes da ação da nicotina⁹.

Se o cigarro é suspeito de afetar a farmacocinética ou a farmacodinâmica de um fármaco, pode ser necessário o ajuste da dose. No entanto, se o paciente parar de fumar, também é necessário considerar os efeitos que a cessação do tabagismo pode ter nas concentrações plasmáticas de fármacos já em uso. Ao parar de fumar, a indução enzimática é revertida, o que pode reduzir a eliminação do medicamento e aumentar o risco de efeitos adversos¹³. Esses pacientes podem requerer monitoramento de resposta clínica aos medicamentos e ajustes de dose^{8,10,11}.

Nem todas as possíveis interações são importantes na prática clínica^{8,10}. Se a metabolização pela CYP1A2 for a principal via de eliminação do fármaco, a interação pode ter mais relevância, bem como para os fármacos com janela terapêutica estreita, já que pequenas alterações na concentração podem ter efeitos significativos^{8,13}.

O quadro abaixo apresenta as principais possíveis interações entre fármacos, tabaco e a cessação do tabagismo relatadas na literatura.



Quadro 1 - Interações entre fármacos, tabaco e cessação do tabagismo, seus efeitos e manejo.

Fármaco/Classe	Fumantes		Cessação tabágica	
	Efeito clínico	Manejo	Efeito clínico	Manejo
Antidepressivos tricíclicos (Ex. imipramina, nortriptilina, amitriptilina)	↓ das concentrações e dos efeitos terapêuticos.	Monitorar a diminuição dos efeitos terapêuticos. Pode ser necessário aumentar a dose.	↑ das concentrações plasmáticas.	Monitorar a ocorrência de efeitos adversos. Considerar a redução de dose.
Anticoncepcional Hormonal	↑ do risco de efeitos cardiovasculares graves (acidente vascular encefálico, tromboembolismo e infarto do miocárdio).	As pacientes devem ser aconselhadas a parar de fumar durante o uso de anticoncepcional hormonal.	Sem dados na literatura consultada.	Sem dados na literatura consultada.
Bendamustina	↓ das concentrações plasmáticas da bendamustina e ↑ das concentrações plasmáticas de seus metabólitos ativos.	Usar com cautela.	Sem dados na literatura consultada.	Sem dados na literatura consultada.
Benzodiazepínicos (Ex. diazepam, alprazolam, clonazepam, lorazepam)	↓ da sedação e das concentrações plasmáticas.	Pode ser necessário aumentar a dose.	↑ das concentrações plasmáticas. Pode ocorrer sedação excessiva.	Considerar a redução de dose.
Cafeína	↓ das concentrações de cafeína. Pode afetar a excreção de lítio.	Monitorar a terapia.	↑ das concentrações ↑ dos efeitos adversos (tremor, náusea).	Recomendar a redução do consumo de cafeína.
Clopidogrel	↑ do risco hemorrágico (↑ do efeito antiplaquetário do clopidogrel).	Monitorar evidências de redução da função plaquetária (hemorragia).	↓ o efeito antiplaquetário do clopidogrel.	Considerar o ajuste de dose.
Clorpromazina	↓ das concentrações da clorpromazina. ↓ da sonolência e hipotensão.	Monitorar a terapia. Pode ser necessário aumentar a dose.	↑ das concentrações plasmáticas. ↑ da sedação e tontura.	Monitorar a terapia e os efeitos adversos. Considerar a redução de dose.
Clozapina	↓ das concentrações e dos efeitos terapêuticos da clozapina.	Monitorar a diminuição dos efeitos terapêuticos. Pode ser necessário aumentar a dose de clozapina.	↑ das concentrações plasmáticas.	Monitorar a ocorrência de efeitos tóxicos. Considerar a redução de dose.
Duloxetina	↓ da biodisponibilidade da duloxetina.	Monitorar a terapia. Não há recomendação de ajuste de dose para fumantes.	↑ da concentração plasmática e dos efeitos adversos à duloxetina.	Considerar a redução de dose.
Erlotinibe	↓ dos efeitos terapêuticos.	Os fumantes devem ser aconselhados a parar de fumar antes de iniciar o tratamento com erlotinibe. Aumento da dose pode ser necessário.	↑ da exposição ao erlotinibe.	Reduzir a dose imediatamente após a cessação do tabagismo.
Flufenazina	↓ das concentrações plasmáticas.	Monitorar a terapia.	↑ das concentrações plasmáticas. Possível aumento de sonolência e de sinais/sintomas extrapiramidais.	Considerar a redução de dose.
Fluvoxamina	↓ das concentrações e dos efeitos terapêuticos.	Monitorar a diminuição dos efeitos terapêuticos. Pode ser necessário aumentar a dose de fluvoxamina.	Pode ↑ concentrações plasmáticas.	Considerar a redução de dose.

Artigo Principal

Fármaco/Classe	Fumantes		Cessação tabágica	
	Efeito clínico	Manejo	Efeito clínico	Manejo
Heparina	↓ do efeito anticoagulante da heparina.	Monitorar o tempo de tromboplastina parcial ativada do paciente e ajustar a dose de heparina, conforme necessário.	↑ do risco de sangramento.	Monitorar o tempo de tromboplastina parcial ativada do paciente e ajustar a dose de heparina, conforme necessário.
Insulina, subcutânea	Pode ↓ a absorção e ↑ a resistência à insulina.	Monitorar a glicemia. Pode ser necessário aumentar a dose de insulina.	Risco de hipoglicemia.	Monitorar a glicemia. Monitorar sinais e sintomas de hipoglicemia. Ajuste de dose da insulina pode ser necessário.
Irinotecano	↓ das concentrações plasmáticas e dos efeitos terapêuticos.	Monitorar a diminuição dos efeitos terapêuticos. Considerar o aumento de dose do irinotecano.	Sem dados na literatura consultada.	Sem dados na literatura consultada.
Metadona	Pode ↓ a exposição � metadona.	Monitorar a terapia.	↑ dos efeitos sedativos e do risco de depressão respiratória.	Monitorar a terapia. Ajuste de dose da metadona é recomendado.
Olanzapina	↓ dos efeitos terapêuticos da olanzapina.	Monitorar a diminuição dos efeitos terapêuticos. Pode ser necessário aumentar a dose de olanzapina.	↑ das concentrações e dos efeitos adversos da olanzapina (tontura, sedação e hipotensão).	Monitorar o aumento dos efeitos adversos. Considerar a redução de dose.
Propranolol	↓ dos efeitos terapêuticos do propranolol.	Pode ser necessário aumentar a dose de propranolol.	↑ dos efeitos terapêuticos do propranolol. Ocorrência de bradicardia e hipotensão.	Considerar a redução de dose.
Ranitidina	↑ da frequência de reincidência de úlcera duodenal.	Pode ser necessário aumentar a dose ou considerar uma terapia alternativa.	Sem dados na literatura consultada.	Sem dados na literatura consultada.
Riociguate	↓ das concentrações plasmáticas e dos efeitos terapêuticos.	Os fumantes devem ser aconselhados a parar de fumar. Monitorar a diminuição dos efeitos terapêuticos. Pode ser necessário aumentar a dose de riociguate.	Sem dados na literatura consultada.	Considerar a redução de dose.
Teofilina	↓ dos efeitos terapêuticos da teofilina.	Monitorar a diminuição dos efeitos terapêuticos. Pode ser necessário aumentar a dose de teofilina.	↑ das concentrações e da toxicidade da teofilina (v�mito, diarreia, palpitação, náusea).	Monitorar níveis plasmáticos e efeitos tóxicos da teofilina. Considerar a redução de dose.
Tizanidina	↓ das concentrações plasmáticas e dos efeitos terapêuticos.	Monitorar a diminuição dos efeitos terapêuticos. Pode ser necessário aumentar a dose.	Sem dados na literatura consultada.	Sem dados na literatura consultada.
Varfarina	↓ do efeito anticoagulante da varfarina.	Monitorar o �ndice de Normalização Internacional (RNI), e ajustar a dose de varfarina, conforme necessário.	↑ do risco de sangramento ↑ do RNI.	Monitorar o RNI e considerar a redução da dose de varfarina, quando necessário.

Fonte: Tatro⁷, Hannah⁸, The Regents of the University of California¹⁰, NSW Health¹¹, IBM Micromedex^{® 14}, Park¹⁵.

Em resumo, os pacientes que fumam e utilizam medicamentos interageáveis com o tabaco podem necessitar de maiores doses. Contudo, pode ser preciso reduzir a dose de certos medicamentos nos indivíduos que pararam de

fumar. Ao iniciar a terapia com medicamentos metabolizados por meio da CYP1A2, é importante saber, não somente, se o paciente é fumante, mas também, na cessação tabágica, conhecer a terapia já em andamento¹³.

Referências bibliográficas

1. World Health Organization. WHO global report on trends in prevalence of tobacco smoking 2000–2025. Geneva: World Health Organization, 2018.
2. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa Nacional de Saúde. Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. Brasil, grandes regiões e unidades da federação. Rio de Janeiro: IBGE; 2014.
3. World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2011: The MPOWER package. Geneva: World Health Organization, 2011.
4. Pinto M, Bardach A, Palacios A, Biz AN, Alcaraz A, Rodríguez B, Augustovski F, Pichon-Rivière A. Carga de doença atribuível ao uso do tabaco no Brasil e potencial impacto do aumento de preços por meio de impostos. Documento técnico IECS N° 21. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Buenos Aires, Argentina. 2017 [acesso em 2019 jan 19]. Disponível em: <https://www.iecs.org.ar/tabaco>.
5. Levy D, de Almeida LM, Szklo A. The Brazil SimSmoke Policy Simulation Model: The Effect of Strong Tobacco Control Policies on Smoking Prevalence and Smoking-Attributable Deaths in a Middle Income Nation. *PLoS Med*. 2012; 9(11): 1-12.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA. [acesso em 2019 jan 16]. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/tabagismo>.
7. Tatro DS. Drug Interaction Facts. St. Louis, Missouri: Wolters Kluwer Health; 2013.
8. Hannah Al-Jaffar. What are the clinically significant drug interactions with cigarette smoking? [Internet]. North West Medicines Information Centre. 2017 [acesso em 2018 nov 10]. Disponível em: <https://bit.ly/2UawacZ>
9. Zevin S, Benowitz NL. Drug interactions with tobacco smoking. An update. *Clin Pharmacokinet*. 1999; 36(6): 425-38.
10. The Regents of the University of California. Rx for change. Drug interactions with tobacco smoke [Internet]. 2017 [acesso em 2018 nov 10]. Disponível em: <https://bit.ly/2H5cBPG>
11. NSW Health. Medication interactions with smoking and smoking cessation. [acesso em 2018 nov 10]. Disponível em: <https://bit.ly/2C6dluk>
12. GUIDE INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES. Les inducteurs enzymatiques. *La revue Prescrire*. 2018;35(386 Suppl.): 661. [acesso em 2018 nov 10]. Disponível em: <https://bit.ly/2NEqvtv>
13. Simón A. Centro de informação do medicamento da ordem dos farmacêuticos. Interações entre tabaco e medicamentos [Internet]. 2015 [acesso em 2019 jan 16]. Disponível em: <https://bit.ly/2GMglq5>
14. IBM Micromedex®. Drugdex® System [Internet]. Truven Health Analytics, Greenwood Village, 2018. [acesso em 2018 dez 01]. Disponível em: <http://www.micromedexsolutions.com/>
15. Park KW, Kang SH, Kang J, Jeon KH, Park JJ, Han JK et al. Enhanced clopidogrel response in smokers is reversed after discontinuation as assessed by VerifyNow assay: additional evidence for the concept of 'smokers paradox'. *Heart*. 2012; 98(13): 1000-6.