



REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS COM TABACO

Integrative review about interactions between tobacco and medicines

Mateus Seraphin Buzon¹, Izadora Moreira Mascarelo², Bruniely Guedes Peterly³, Leticia Delbem Fiorese⁴

¹Autor, Faculdade Venda Nova do Imigrante (FAVENI), Av. Ângelo Altoé, 888, Santa Cruz, Venda Nova do Imigrante, ES. CEP: 29375-000, mateusbuzon@hotmail.com

²Co-autor, Faculdade Venda Nova do Imigrante (FAVENI), Av. Ângelo Altoé, 888, Santa Cruz, Venda Nova do Imigrante, ES. CEP: 29375-000, izadora.mascarelo@soufaveni.com.br

³Co-autor, Faculdade Venda Nova do Imigrante (FAVENI), Av. Ângelo Altoé, 888, Santa Cruz, Venda Nova do Imigrante, ES. CEP: 29375-000, bruniely2019@gmail.com

⁴Orientador, Faculdade Venda Nova do Imigrante (FAVENI), Av. Ângelo Altoé, 888, Santa Cruz, Venda Nova do Imigrante, ES. CEP: 29375-000, leticia_fiorese15@hotmail.com

INTRODUÇÃO

O distúrbio de uso de substâncias é um problema que afeta milhões de pessoas ao redor do globo. Um exemplo é o tabaco que é considerado uma das causas de morte evitáveis que afeta a população, sendo que está correlacionada a doenças cardiovasculares por conta da nicotina e outros componentes da droga afetarem principalmente o tecido cardíaco e vascular (SKIKE et al., 2016; IP et al., 2020).

Um dos comportamentos não relacionados a nicotina é a intensificação da biotransformação dos medicamentos pelo citocromo P450, especificamente a isoenzima CYP1A2, o componente que desencadeia essa ação são os hidrocarbonetos policíclicos que são obtidos pela combustão do tabaco (SIMÓN, 2015).

Ainda, estima-se que a prevalência global de mulheres e homens que usam este tipo de produto são 6% e 36% respectivamente da população adulta, assim como estabelece a Organização Mundial de Saúde (OMS) (FLEURY et al., 2020). Há o problema da concomitância da polifarmácia com esses tipos de drogas que podem ocasionar ainda mais riscos a saúde da população (TIGUMAN et al., 2022)

O papel de vício entre os compostos dentro da fumaça do tabaco não se insere somente a nicotina, assim como os efeitos sobre o sistema cardiovascular, afetando tão quanto o corpo humano assim como evidenciado em pesquisas tanto em humanos quanto em animais (IP et al., 2020; ILIO; BIRKETT; PICKETT, 2021). O mesmo ocorre para o sistema cognitivo, o qual não é somente afetado pela nicotina, mas também está atrelado a outros compostos não citados nas pesquisas. Uma vez que os Receptores de Acetilcolina Nicotínicos (nAChR) são números nos neurônios dopaminérgicos, então interagindo com o sistema colinérgico do corpo humano e modulando a flexibilidade e estabilidade cognitiva (AHRENS et al., 2020).

O que depende geneticamente da disponibilidade e sensibilidade a dopamina (DA) no corpo, sendo que os efeitos da nicotina estão relacionados aos valores basais desse neurotransmissor atenuando ou fortalecendo os efeitos da droga (AHRENS et al., 2020).

Para o tratamento do tabagismo encontra-se diversas medicações, como por exemplo a vareniclina, que atua como um agonista parcial de nAChR, contudo existem outros tipos de tratamentos, como é o exemplo do de reposição de nicotina (NRT) ou fármacos antagonistas desses receptores (SKIKE et al., 2016; JORDAN et al., 2019).



Portanto o trabalho pretende explorar as interações medicamentosas do tabaco com medicamentos, abrangendo tanto interações benéficas e maléficas e explicitar os pontos farmacodinâmicos e farmacocinéticos envolvidos nesta relação.

MATERIAL E MÉTODOS

Um estudo de caráter descritivo e exploratório e de natureza básica que visa obter dados e inferências dentro do tema para construção de conhecimento. Para tanto, lançou-se mão de banco de dados os correlacionando assim como um levantamento de literatura com textos no recorte temporal de 2015 a 2024 (10 anos).

Para a revisão da literatura foram utilizadas as plataformas SCIELO e da Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Neste foram utilizados os descritores medicamento, tabaco e farmacologia, por conseguinte foi selecionado os assuntos tabagismo, fumar e agonistas nicotínicos e por fim foram selecionados os idiomas inglês e português, que resultou em 653 artigos encontrados, que pela leitura de títulos e resumos foram selecionados três textos. Outra pesquisa nessa plataforma foi realizada utilizando os descritores tabagismo, medicamentos e interações, com a qual encontraram-se 21 trabalhos, contudo após a leitura de títulos e resumos assim como o idioma inglês e português restaram três trabalhos.

A pesquisa dentro da plataforma da SCIELO foi performada com os descritores medicamentos e tabaco, o qual alcançou dois resultados que após a exclusão restou apenas um que se encaixou no estudo. Além disso, também se enquadraram no trabalho uma ficha técnica

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para o conhecimento farmacocinético e farmacodinâmico do tabaco no organismo, assim como interação principalmente benéficas foi usado os textos de Skike et al. (2016) e Jordan et al. (2019) que estão relacionadas no Tabela 1, sendo esse tipo de efeito os condizentes com o cessar do vício pelo tabaco. Já para interações maléficas, que são discernidas como as que causam redução do efeito ou reações adversas quando aderidos a outros medicamentos, foi utilizado a Ficha Técnica disponibilizada pelo Centro de Informação do Medicamento (Simón, 2015) que está disponível no Quadro 1.

Tabela 1: Medicamentos usados no tratamento do tabagismo

Medicamento	Meio de ação
Nicotina	Perfaz a reposição de nicotina no sistema.
Bupropiona	Antagonista alostérico de nAChR, assim como um inibidor de recapturação de DA e NE (Norepinefrina).
Vareniclina	Agonista parcial de $\alpha 4\beta 2$ nAChR e agonista total de $\alpha 7$ nAChR.
Naltrexona	Inibe a liberação de DA no NAc (Núcleo accubens).
Mecamilanina	Inibidor não seletivo de e não competitivo dos nAChRs.
GSK598809	Antagonista do receptor de DA (D3).
NicVAX	Vacina que estimula a produção de anticorpos que se ligam a nicotina impedindo que ela chegue ao cérebro.

Fonte: produzido a partir do texto de Skike et al. (2016)

Para um conhecimento melhor das ações farmacológicas no sistema nervoso foram utilizados os trabalhos de Ahrens et al. (2020), Skike et al. (2016), especificamente nos canais dopaminérgicos e colinérgicos. Para o sistema cardiovascular foram utilizados os de Fleury et al. (2020) e Ip et al. (2020).



Quadro 1: Lista de medicamentos e suas interações com o tabaco

Grupo de medicamentos	Nome dos medicamentos	Interação medicamentosa
Analgésicos estupefacientes	Morfina Metadona Fentanilo	Interação enzimática com CYP1A2 que reduz a biodisponibilidade das drogas.
Anestésicos	Propofol Ropivacaína	Ele é um medicamento metabolizado por CYP1A2, contudo não se espera uma interação medicamentosa relevante.
Ansiolíticos	Benzodiazepínicos como Diazepam e clordiazepóxido	Estimulação do sistema nervoso pela nicotina. Um dos efeitos adversos é a sonolência.
Antidepressivos	Fluvoxamina Tricíclicos (amitriptilina, clomipramina, imipramina e nortriptilina)	Aumento do metabolismo dos fármacos.
Antiepiléticos	Lamotrigina	Menos concentração plasmática de lamotrigina.
Antiparkinsonianos	Ropinirol Rasagilina	Pode precisar aumentar as doses dos fármacos.
Antipsicóticos	Clozapina haloperidol Olanzapina Clorpromazina Flufenazina	Aumento do metabolismo dos fármacos, diminuindo as concentrações plasmáticas.
Para o sistema nervoso central (SNC)	Riluzol Tacrina Caféina	Aumento do metabolismo por indução enzimática.
Anticoagulantes	Varfarina Heparina	Aumento da eliminação, ocasionando redução dos efeitos.
Cardiovasculares	Flecainida Mexiletina Verapamilo Furosemida	Diminuição de concentrações séricas, reduzindo seu efeito.
Insulinas	Insulina	Podem necessitar de altas doses de insulina subcutânea pelo fato do tabaco apresentar efeitos complexos na diabetes.
Antiasmáticos	Corticosteróides Teofilina	Menor resposta aos corticosteróides inalados Aumento de níveis plasmáticos depois de fumar, contudo, não há evidências de risco. O tabaco aumenta o metabolismo da Teofilina, aumentando a eliminação, precisando de maiores doses de manutenção.
Citotóxicos	erlotinib Irinotecano	Aumento do metabolismo e diminuição dos níveis plasmáticos.
Antimaláricos	Quinina	A eliminação de quinina parece aumentar em fumadores.

Fonte: produzido a partir do texto de Simón. (2015)

Após a leitura dos textos de Ilio, Birkett e Pickett (2021) e Coledam e Silva (2020) inferiu-se que eles não se encaixam no escopo da pesquisa, e, portanto, foram retirados do desenvolvimento. Ainda, salienta-se que há poucas pesquisas recentes que visam a abordagem dessa temática que é a interação medicamentosa com o tabaco.

DISCUSSÃO

O componente mais discutido na literatura do tabaco é a nicotina que atua nos sistemas cardíacos e nervoso tendo efeitos dentro do sistema colinérgico e dopaminérgico atuando no sistema de recompensa gerando o vício e na flexibilidade e estabilidade cognitiva (SKIKE et



al., 2016; AHRENS et al., 2020). Já no tecido cardíaco esse componente pode inibir os canais de potássio (K⁺) prolongando a repolarização ventricular do órgão, contudo outro componente do tabaco além da nicotina está também relacionado a este efeito (IP et al., 2020).

A nicotina atua no sistema colinérgico do organismo, nos nAChR de forma agônica em todos os tipos desse receptor, principalmente na área tegumentar ventral (VTA) no aumento da atividade dos neurônios dopaminérgicos e se conectando e ativando os $\alpha 4\beta 2$ e os subtipos $\alpha 7$ nAChR (SKIKE et al., 2016; JORDAN et al., 2019).

Na pesquisa de Ahrens et al. (2020) identificou que os efeitos da nicotina no corpo humano são aumentados com a aplicação anterior de *L-tyrosine* que é precursor da DA e eleva os níveis deste neurotransmissor, sendo que esses efeitos deste composto do tabaco na cognição são a diminuição na estabilidade e o aumento na flexibilidade cognitiva. Ademais, a nicotina também reduz a calma no paciente, de outro lado não foi identificado nenhum efeito da *L-tyrosine* na calma.

O tabagismo interage com os sistemas simpático e parassimpático do organismo gerando alterações no metabolismo lipídico, aumentando os níveis de colesterol de baixa densidade (LDL) ocasionando problemas cardiovasculares como isquemia, arteriosclerose e arritmias ventriculares, agravado pelo aumento da rigidez dos vasos sanguíneos pelo estresse oxidativo pela redução de disponibilidade de óxido nítrico (NO), aumento da produção de endotelina-1 e formação de células musculares lisas (FLEURY et al., 2020; IP et al., 2020).

No estudo de Fleury et al (2020) no qual foi investigado a resposta hipertensiva em ratos com a fumaça do tabaco e a epinefrina, com o objetivo de recensear interações medicamentosas ruins, e nos tratados com atenolol o efeito hipertensivo foi aumentado, já no caso da felipressina, que é um vasoconstritor não-adrenérgico e um fármaco com o mesmo intuito da epinefrina, porém o mesmo efeito na pressão arterial não foi identificado.

Ainda, há a interação dos produtos do tabaco chamados de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos que estimulam a atuação do citocromo-450, mais especificamente a CYP1A2, que acelera o metabolismo de fármacos no organismo, o que pode desregular os níveis séricos deles ocasionando a intensificação das reações adversas caso haja interrupção do tabagismo ou a redução dos efeitos terapêuticos (SIMÓN, 2015)

Há medicações que são propostas para o cessar do tabagismo, que detêm os meios de ação supracitados, sendo que eles podem atuar de forma agônica parcial e total e antagonista alostérico (SKIKE et al., 2016; JORDAN et al., 2019) Sendo que os tratamentos mais discutidos dentro da literatura são o de reposição de nicotina e a vareniclina (JORDAN et al., 2019).

Com o tratamento e freio do fumo a pessoa consegue voltar a um estado homeostático igual ao de um não fumante em pouco tempo, como demonstrado na pesquisa de Ip et al. (2020). Todavia, para que haja sucesso no tratamento a longo prazo não depende somente de medicamentos, o que foi demonstrado pouca eficácia, o ideal é que esse esteja concomitante com um atendimento psicossocial do cliente (JORDAN et al., 2019)

Por fim, apesar do componente mais discutido na literatura seja a nicotina estudos sugerem que outros dos mais de 7.000 constituintes do tabaco podem estar relacionados a efeitos cardiovasculares, como o prolongamento da repolarização ventricular que está relacionado com o fumo e também com o vício (IP et al., 2020; ILIO; BIRKETT; PICKETT, 2021). A respeito do efeito enzimático do citocromo-450 não tem relação com a nicotina, mas sim com os componentes do tabaco, portanto NRTs não conseguiriam contornar este problema, mas podem amenizar e frear o vício levando a atuação indireta nesta enzima (SIMÓN, 2015).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O desenvolvimento do presente estudo possibilitou uma análise dos efeitos que a nicotina causa no organismo. A nicotina é uma substância encontrada naturalmente na planta



do tabaco, sendo responsável pela dependência química associada ao tabagismo. Quando inalada a nicotina é rapidamente absorvida pelos pulmões e atinge o cérebro onde se liga aos receptores da nicotina localizados nos neurônios, desencadeando a liberação de neurotransmissores, como a dopamina, que se associa a sensação de prazer, levando a sensação de relaxamento e bem-estar. A nicotina atua no sistema dopaminérgico, favorecendo a dependência da nicotina, que se relaciona a busca contínua por cigarros e a dificuldade para parar de fumar.

O tabagismo, por se tratar de uma doença ampla, está associado a uma série de riscos à saúde, como vários tipos de câncer, doenças respiratórias e cardiovasculares. Para seu tratamento é necessário avaliar os tipos de abordagens e a efetividade das técnicas utilizadas, de modo que a interação de alguns componentes, podem interferir no metabolismo e alterar a resposta do paciente, como é caso da interação medicamentosa, por mecanismos farmacocinéticos ou farmacodinâmicos.

As interações entre medicamentos e tabaco podem causar diversos efeitos no organismo e podem variar de acordo com os tipos de medicamentos ingeridos e a quantidade consumida de tabaco. Os medicamentos podem interagir durante o preparo, na absorção, distribuição, metabolização, eliminação ou na ligação ao receptor.

A diminuição da eficácia ou risco de efeitos colaterais se relaciona com a metabolização de alguns medicamentos pelo fígado, podendo diminuir ou aumentar a eficácia dos resultados. É de extrema importância conhecer e aplicar medidas práticas para a administração de medicamentos, de modo que seja identificado os principais farmacológicos que possam causar interações medicamentosas e os pacientes de risco com o intuito de evitar e prevenir a ocorrência de reações adversas consequentes.

REFERÊNCIAS

AHRENS, S. et al. Increased dopamine availability magnifies nicotine effects on cognitive control: A pilot study. **Journal of Psychopharmacology**, v. 34, n. 5, p. 548-556, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7370651/>. Acesso em: 8 mar. 2024.

COLEDAM, D. H. C.; SILVA, Y. M. Prescribed medication use among elementary teachers: Prevalence and associated factors. **Ciências & Saúde Coletiva**, v. 25, n. 12, p. 5051-5064, 2020. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33295522/>. Acesso em: 8 mar. 2024.

FLEURY, C. A. et al. Impacto do Tabagismo Passivo na Resposta Pressórica à Epinefrina e Felipressina em Ratos Hipertensos 1K1C Tratados ou não com Atenolol. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 114, n. 2, p. 295-303, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.36660/abc.20180433>. Acesso em: 13 mar. 2024.

ILIO, V. D.; BIRKETT, M. A.; PICKETT, J. A. Effects of Nicotine and Tobacco-Related Products on the Feeding Behavior of the German Cockroach (Blattodea: Blattellidae). **Journal of Insect Science**, v. 21, n. 2, p. 1-9, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33686433/>. Acesso em: 8 mar. 2024.

IP, M. et al. Tobacco and electronic cigarettes adversely impact ECG indexes of ventricular repolarization: implication for sudden death risk. **Translational physiology**, n. 318, mar. 2020, Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32196360/>. Acesso em: 8 mar. 2024

JORDAN, C. J. et al. Progress in Agonist Therapy for Substance Use Disorders: Lessons Learned from Methadone and Buprenorphine. **Neuropharmacology**, v. 158, 1 nov. 2019. Disponível em:



<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0028390819300012?via%3Dihub>. Acesso em: 13 mar. 2024.

SIMÓN, A. **Ficha técnica do CIM: interações entre tabaco e medicamentos**. Jan./mar. 2015. Disponível em:

https://www.ordemfarmaceuticos.pt/fotos/publicacoes/ft114_interaccoes_entre_tabaco_e_medicamento_s_17382145725b042c29c2d27.pdf. Acesso em: 8 mar. 2024.

SKIKE, C. E. V. et al. Critical Needs in Drug Discovery for Cessation of Alcohol and Nicotine Polysubstance Abuse. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 65, p. 269-287, 4 fev. 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26582145/>. Acesso em: 13 mar. 2024.

TIGUMAN, G. M. B. Prevalência e fatores associados à polifarmácia e potenciais interações medicamentosas em adultos na cidade de Manaus: estudo transversal de base populacional, 2019. **Revista do SUS**, v. 31, n. 2, p. 1-16, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S2237-96222022000200003>. Acesso em: 13 abr. 2024.