ROF 114 Jan/Mar 2015

# Ficha técnica do cim

CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO

## INTERACÇÕES ENTRE TABACO E MEDICAMENTOS

O tabaco pode interagir com medicamentos por mecanismos farmacocinéticos ou farmacodinâmicos,[1] influindo no metabolismo ou alterando a resposta do doente.[1-4]
Os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, produto da combustão incompleta do tabaco, são potentes indutores enzimáticos do citocromo P450 (particularmente da CYP1A2).[1-3] Em consequência, medicamentos metabolizados por esta isoenzima sê-lo-ão mais rapidamente nos fumadores,[1,2,5] podendo diminuir o efeito farmacológico.[2,6,7] Os fumadores podem precisar de maiores doses desses medicamentos.[2,3,7] Outra via metabólica, a glucuronoconjugação, pode também ser induzida pelos hidrocarbonetos.[2]
Os efeitos do tabaco nas enzimas hepáticas não se relacionam com a presença de nicotina, o principal alcalóide, pelo que não se espera que ocorram com a terapia de substituição nicotínica.[1,2,8] No entanto, as interacções farmacodinâmicas do tabaco são atribuíveis principalmente aos efeitos da nicotina,[2,3,8] que activa o sistema nervoso simpático e pode contrariar a acção farmacológica de alguns medicamentos.[2]
Nem todas as possíveis interacções são importantes na prática.[1,3] Se a metabolização pela CYP1A2 for a principal via de eliminação a interacção pode ter mais relevância, bem como nos fármacos com margem terapêutica estreita, já que pequenas alterações na concentração podem ter feitos significativos.[3,8]
Outras interacções relacionam-se com a cessação tabágica. Ao parar de fumar abruptamente a indução enzimática é rapidamente revertida, o que pode reduzir a eliminação do medicamento e aumentar o risco de reacções adversas.[8]

### PRINCIPAIS INTERACÇÕES

A informação não pretende ser exaustiva. Não se incluem as interacções dos fármacos usados na cessação tabágica.

**Analgésicos estupefacientes.** Podem ser precisas maiores doses de **morfina** ou **fentanilo** na analgesia controlada pelo doente no pós-operatório, se este parar de fumar antes da cirurgia.[1,5] Contudo, as doses são adaptadas às necessidades e é difícil que surja uma interacção importante.[5] Foram relatadas insuficiência respiratória e alterações mentais num doente que tomava **metadona** como analgésico e deixou de fumar. Nesta situação, vigiar a toxicidade.[1] Por outra parte, o tabaco aumenta o efeito da metadona nos sintomas de suspensão opióide.[8]

**Anestésicos.** Os fumadores poderiam precisar de doses mais elevadas de **propofol**.[1] A **ropivacaína**, é um anestésico local metabolizado pela CYP1A2, mas não se espera uma interacção clinicamente relevante.[1,5]

**Ansiolíticos/Hipnóticos.** A interacção do tabaco com **benzodiazepinas** pode dever-se à estimulação do sistema nervoso pela nicotina.[1,2,8] A indução enzimática do seu metabolismo pelo tabaco é controversa. A sonolência, como reacção adversa de diazepam e clorodiazepóxido, foi menos frequente em fumadores.[3,5,9] Estes podem necessitar de maiores doses destes fármacos do que os não fumadores e o seu efeito pode aumentar ao parar de fumar.[1,8] Os níveis de **melatonina** podem ser menores nos fumadores.[1,5]

**Antidepressores.** O tabaco aumenta o metabolismo da **fluvoxamina**. Os fumadores podem precisar de maiores doses, mas não se recomenda a modificação sistemática da dose.[1,2] Alguns estudos não encontraram diferenças. Na cessação tabágica deve ser vigiada a ocorrência de reacções adversas.[1] Possível diminuição dos níveis de **antidepressores tricíclicos** (amitriptilina, clomipramina, imipramina e nortriptilina) em fumadores.[1,2,5,9] As concentrações plasmáticas de medicamento livre aumentam, o que pode contrabalançar o efeito.[1] Poderiam ser precisas maiores doses de imipramina. Não parecem ser necessários ajustes nos outros fármacos.[8] Os níveis séricos de **trazodona, agomelatina, duloxetina e mirtazapina** podem ser menores em fumadores, mas não parecem interacções relevantes.[1]

**Antiepilépticos.** Os fumadores podem ter menores concentrações plasmáticas de **lamotrigina**. Não tem sido documentada interacção significativa.[1]

**Antiparkinsónicos.** Os fumadores podem precisar de doses maiores de **ropinirol**.[1] A dose é ajustada à situação, pelo que não deve ter significado clínico, excepto se houver início ou paragem de fumar durante o tratamento.[5] Ao parar de fumar vigiar reacções adversas, como náuseas ou tonturas.[1] Em fumadores podem-se obter menores níveis plasmáticos de **rasagilina** por indução enzimática.[5,6,10]

**Antipsicóticos.** O tabaco aumenta o metabolismo da **clozapina**, diminuindo as concentrações plasmáticas.[1,2,8] A importância clínica pode ser alta pela estreita margem terapêutica.[1] Há relatos de reacções adversas ao parar de fumar.[1,3,6] Deve existir vigilância e, se surgirem, reduzir a dose.[1,8] O tabaco pode diminuir as concentrações plasmáticas de **haloperidol**.[1,2,9] Os fumadores podem necessitar de maiores doses.[5] Ao parar de fumar deve-se ficar atento às reacções adversas, como tonturas ou reacções extrapiramidais.[1] Poderia ser necessária redução da dose.[5] O tabaco aumenta o metabolismo da **olanzapina**, diminuindo os níveis plasmáticos.[1,2,5] Não é recomendada modificação sistemática na dose, mas pode ter importância clínica.[1] Na paragem repentina do tabaco deve-se ficar atento às reacções adversas, como tonturas, sedação e hipotensão, e, se ocorrem, reduzir a dose em conformidade.[1,5] Os efeitos do tabaco na diminuição das concentrações plasmáticas de **clopromazina** são moderados, mas poderia ter de ser aumentada a dose em fumadores.[2,9] Na paragem repentina do tabaco, vigiar o aumento de reacções adversas, como sonolência ou tonturas, e diminuir a dose se necessário.[1,5] Os fumadores podem precisar de doses mais elevadas de **flufenazina.**[1,9] Ao parar de fumar, vigiar o aumento de reac-

ções adversas, como tonturas ou efeitos extrapiramidais. O tabaco pode aumentar a depuração da **tioridazina**, sendo precisas maiores doses.[1,9] O tabaco pode também aumentar a depuração da **zotepina**, mas não parece ser importante.[1]

**Bloqueadores neuromusculares.** Os fumadores podem precisar de doses menores de **atracúrio** e de doses mais elevadas de **rocurónio** e de **vecurónio** do que os não fumadores.[1,5,9] Os resultados são variáveis, num estudo o vecurónio não foi afectado. Não parece ser uma interacção importante.[5]

**Medicamentos para alterações da função cognitiva.** A depuração da **rivastigmina** pode ser mais elevada em fumadores por mecanismo desconhecido.[1,5]

**Relaxantes musculares.** Os grandes fumadores masculinos podem precisar de maiores doses de **tizanidina**.[11]

**Outros medicamentos para o SNC.** O tabaco aumenta o metabolismo da **cafeína** por indução enzimática.[2,7,8] Após a cessação tabágica é possível um aumento dos níveis de cafeína. Os sintomas de toxicidade, como irritabilidade e insónia, podem ser similares aos causados pela falta da nicotina.[2,7] Possível aumento do metabolismo da **tacrina**.[1,2,5] O **riluzol** é metabolizado por esta via enzimática, mas não têm sido documentadas interacções.[1]

**Anticoagulantes.** Potencialmente, o tabaco pode aumentar a eliminação da **varfarina**, com redução de efeitos.[12] Deve existir uma monitorização adequada se se alterarem os hábitos tabágicos.[1,8,12] Geralmente, a interacção não é importante, mas os fumadores crónicos que param de fumar podem ter efeitos aumentados.[1,12] Os fumadores podem necessitar de maiores doses de **heparina** e heparinas de baixo peso molecular por interacções farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Estes fármacos podem ser ligeiramente menos efectivos em fumadores, mas a diferença parece ser mínima.[1,5,8] Em alguns casos poderia existir maior efeito de **clopidogrel** e **prasugrel** em fumadores.[1,8] No entanto, uma revisão sistemática não o confirmou.[8]

**Fármacos cardiovasculares.** O tabaco pode diminuir as concentrações séricas de **flecainida**.[1,2,5] Ao cessar de fumar há que vigiar possíveis reacções adversas e, se necessário, reduzir a dose. O tabaco poderia aumentar o efeito da **adenosina**,[1] mas os dados são muito limitados.[4] O tabaco reduz a semivida da **mexiletina**.[1,2,5] Ao parar de fumar vigiar reacções adversas, como náuseas, tremor ou hipertensão. Os fumadores podem ter menores concentrações séricas de **verapamilo**.[1] O tabaco pode reduzir o efeito da **furosemida**. Não parecem ser interacções com importância clínica.[1,4]
O tabaco contraria os efeitos anti-hipertensores e no controlo do ritmo cardíaco dos **bloqueadores beta**,[1,2,5,8] possivelmente por activação simpática mediada pela nicotina.[2,8] Os fumadores podem precisar de doses superiores.[2,5,8] Têm sido referidos menores níveis plasmáticos de propranolol em fumadores.[2]

**Insulinas.** O tabaco tem efeitos complexos na diabetes.[5,6] Os fumadores podem necessitar altas doses de **insulina subcutânea.**[1,2,5] Ao parar de fumar, pode ser necessária uma redução da dose. Os doentes devem vigiar os sinais de hipoglicemia e realizar um controlo glicémico frequente.[1]

**Contraceptivos hormonais.** Aumentam o risco de reacções adversas cardiovasculares. O tabaco também aumenta este risco. Não se recomendam contraceptivos com estrogénios em grandes fumadoras e em qualquer fumadora com mais de 35 anos.[1,2]

**Antiasmáticos.** Os fumadores asmáticos podem ter uma menor resposta aos **corticosteróides inalados**.[2,5] Foi relatado aumento de níveis plasmáticos depois de fumar. Contudo, não há evidência de risco.[9] O mecanismo não é totalmente conhecido, mas reforça a necessidade de não fumar nas doenças respiratórias.[5] O tabaco aumenta o metabolismo da **teofilina**, aumentando a eliminação. Os fumadores podem precisar de maiores doses de manutenção.[1,2,5] As concentrações plasmáticas de teofilina devem ser controladas ao iniciar ou descontinuar o tabaco.[1,2,5] Devido à margem terapêutica estreita é possível que surja toxicidade ao cessar de fumar.[2] Devem vigiar-se sinais de toxicidade, como palpitações ou náuseas.[1] A dose pode ter de ser reduzida.[1,2,5]

**Citotóxicos.** Fumar aumenta o metabolismo e diminui os níveis plasmáticos de **erlotinib**.[1,5,13] Os fumadores devem ser aconselhados a deixar de fumar.[13] A eficácia do **irinotecano** pode diminuir em fumadores.[1,5] Num estudo, a eliminação foi mais rápida e a exposição sistémica ao metabolito activo menor.[9] Os dados são insuficientes para recomendar ajuste de dose.[1,5]

**Antimaláricos.** A eliminação de **quinina** parece aumentar em fumadores.[1,5] Contudo, em doentes com malária o metabolismo da quinina é reduzido, o que pode contrariar este efeito. Fumar não parece afectar os resultados clínicos.[5] Vigiar os sinais de toxicidade ao parar de fumar.[1]

**Outros fármacos.** O volume de distribuição da **rifabutina** pode ser alterado em fumadores. Não parece ser importante.[1] O **cinacalcet** poderia precisar de ajustes posológicos no início ou na paragem do tabaco, mas não há casos documentados.[1,5] O tabaco tem sido associado a uma menor resposta à **vacina da hepatite B**.[1]

Também existem **interacções indirectas** relacionadas com o tabaco. Fumar pode afectar adversamente patologias como diabetes, hipertensão, trombose venosa profunda ou doenças pulmonares, dificultando o seu tratamento. Nos fumadores diminui o efeito terapêutico dos antianginosos e há maior risco de desenvolvimento, ou cicatrização lenta, de úlceras digestivas.[1,4]

Em resumo, os fumadores que tomem medicamentos que possam interagir com o tabaco podem necessitar de maiores doses. Reciprocamente, certos medicamentos podem precisar de redução da dose nos indivíduos que param de fumar. Ao iniciar a toma de medicamentos metabolizados através da CYP1A2 é importante saber se o doente é fumador e na cessação tabágica é importante conhecer os medicamentos que toma. Ainda deverá ser determinado o significado clínico de muitas destas potenciais interacções.

**Aurora Simón**
Farmacêutica

**Referências bibliográficas**

1. Which medicines need dose adjustment when a patient stops smoking? UKMI. 2012. [Acedido a 13.01.2015] Disponível em: www.medicinesresources.nhs.uk/.
2. Krom LA. Drug interactions with smoking. Am J Health-Syst Pharm 2007: 64: 1917-21.
3. Smoking and smoking cessation: clinically significant interactions with commonly used medicines. MHRA. Drug Safety Update Oct 2009, vol 3 issue 3: 9. [Acedido a 13.01.2015] Disponível em: https://www.gov.uk/drug-safety-update/smoking-and-smoking-cessation-clinically-significant-interactions-with-commonly-used-medicines
4. Tabagismo. III - Tabaco e medicamentos. Ficha Técnica. ROF. 2000; 36: 45-46.
5. Baxter K (ed). Stockley's Drug Interactions. 9th ed, Londres, Pharmaceutical Press.2010.
6. Interactions médicamenteuses. Comprendre et decider - 2015 Rev Prescrire 2014; 374 (suppl): 485-86.
7. Krinsky D *et al.* eds. Handbook of Nonprescription Drugs, 17th ed. Washington, American Pharmacists Association, 2012.
8. Lucas C, Martin J. Smoking and drug interactions. Aust Prescr 2013; 36: 102-4.
9. Brayfield A. Martindale. The Complete Drug Reference. 38th ed. London: Pharmaceutical Press; 2014.
10. RCM Azilect®. Infomed. Infarmed. [Acedido a 20.02.2015] Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/
11. RCM Sirdalud®. Infomed. Infarmed. [Acedido a 20.02.2015] Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/
12. Nathissuwan S. Dilokthornsakul P, Chaiyakunapruk N, Morarai T, Yodting T, Piriyachananusorn. Assessing evidence of interaction between smoking and warfarin. A systematic review and meta-analysis. Chest 2011; 139(5): 1130-39.
13. RCM Tarceva®. Infomed. Infarmed. [Acedido a 20.02.2015] Disponível em: http://www.infarmed.pt/infomed/