



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**INTERAÇÕES DO TABAGISMO COM A TERAPÊUTICA
FARMACOLÓGICA**

Trabalho submetido por

Mara Guedes António

para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por

Doutora Isabel Margarida Costa

Outubro de 2013

Agradecimentos

Agradeço a todas as pessoas que me acompanharam e ajudaram durante estes 5 anos no decurso do meu Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Desta forma, desejo expressar os meus agradecimentos:

À minha família, em particular aos meus pais e irmã por disponibilizarem a oportunidade de frequentar este curso, e pela compreensão, ternura e orgulho que demonstraram por mim ao longo destes anos.

E à Doutora Isabel Margarida Costa, minha orientadora, pelo acompanhamento, disponibilidade e pela competência científica e orientação dadas no desenvolvimento desta monografia.

Resumo

O cigarro é constituído por inúmeras substâncias, nomeadamente a nicotina, os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, o alcatrão, o monóxido de carbono, a acetona, a amónia, o cádmio, o formaldeído entre outros. O tabagismo está intimamente relacionado com numerosas patologias, já amplamente estudadas, onde se incluem, entre diversas outras, o cancro do pulmão, outras patologias respiratórias e alterações vasculares.

Devido ao grande consumo de tabaco, um dos problemas que o tabagismo pode desencadear é a possível interação com a medicação que os doentes fumadores fazem. Assim, revela-se importante analisar as possíveis interações entre as substâncias existentes no cigarro e a terapêutica medicamentosa, de forma a detetar e prevenir eventuais reações adversas ou alterações da eficácia farmacológica dos medicamentos.

Estão descritas interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas entre o tabaco e fármacos como os antipsicóticos, as benzodiazepinas, os antihipertensores, os antiarrítmicos, a insulina e os opióides. As interações farmacocinéticas derivam maioritariamente da indução do metabolismo hepático por parte dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos. Por outro lado, a nicotina também poderá afetar o metabolismo hepático mas por inibição enzimática, ou interferir no processo de excreção de alguns fármacos. O monóxido de carbono e o cádmio presentes no cigarro poderão também interferir no metabolismo dos fármacos, porém existem poucos estudos sobre o impacto das suas ações sobre a terapêutica medicamentosa.

As interações farmacodinâmicas estão descritas como resultantes de efeitos idênticos ou antagonistas entre a nicotina e fármacos como as benzodiazepinas, os bloqueadores beta-adrenérgicos, a cafeína, os opióides ou o ácido acetilsalicílico.

As interações entre os fármacos e o tabaco devem, pois, ser tidas em consideração quando se estabelece uma terapêutica medicamentosa para prevenir uma diminuição da eficácia da terapêutica ou toxicidade dos fármacos.

Palavras-chave: *Citocromo P450, tabaco, interações farmacocinéticas, interações farmacodinâmicas.*

Abstract

The cigarette is constituted by several substances, including nicotine, polycyclic aromatic hydrocarbons, tar, carbon monoxide, acetone, ammonia, cadmium, formaldehyde and others. Cigarette smoking is related with many diseases, that have been widely studied, which include, among many others, lung cancer, other respiratory diseases and vascular changes.

Due to the large consumption of tobacco, one of the problems that smoking can trigger is the possible interaction with the medication of smoker's patients. So it is important to analyze the interactions between the substances in cigarette and drug therapy, in order to detect and avoid potential adverse reactions or changes on pharmacological efficacy of drugs.

Are described some pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between tobacco and several drugs, such as antipsychotics, benzodiazepines, antihypertensives, antiarrhythmics, insulin and opioids. The pharmacokinetic interactions derive mainly from induction of hepatic metabolism by the polycyclic aromatic hydrocarbons. On the other hand, nicotine may also change hepatic metabolism by enzyme inhibition or alteration the excretion of some drugs. Carbon monoxide and cadmium may interfere with the metabolism of drugs, but there are few studies about the impact of their actions on drug therapy.

The pharmacodynamic interactions result from identical or antagonists effects between nicotine with drugs, such as benzodiazepines, beta-adrenergic blockers, opioids or acetylsalicylic acid.

To prevent a decreased therapeutic efficacy or toxicity of drugs, the interactions between the drugs and tobacco should be taken into account when establishes a drug therapy to prevent a decrease in therapeutic efficacy or toxicity of drugs

Keywords: *Cytochrome P450, smoking, pharmacokinetic interactions, pharmacodynamic interactions.*

Índice

Índice de figuras	11
Índice de tabelas	13
1. Introdução	15
2. Interações do tabagismo com a terapêutica farmacológica	17
2.1 Principais substâncias do tabaco envolvidas em interação farmacológica com a medicação	17
Nicotina	17
Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos	20
2.2 Interações medicamentosas	21
Sistema Enzimático.....	22
CYP1A1	22
CYP1A2.....	24
CYP2E1	24
CYP2A6.....	24
UDP-Glucuronosiltransferase	25
2.3 Principais fármacos envolvidos nas interações do tabagismo com a terapêutica farmacológica.....	26
Opióides	26
Heroína	26
Metadona	27
Morfina	28
Pentazocina	28
Codeína.....	28
Antipsicóticos	29
Clozapina	29
Olanzapina	30
Haloperidol	30
Antidepressivos	32
Antiagregantes plaquetares e anticoagulantes.....	34
Ácido Acetilsalicílico	34
Heparina e Varfarina	34
Clopidogrel	35

Medicação cardiovascular	36
Bloqueadores beta-adrenérgicos	36
Diuréticos	36
Antiarrítmicos	37
Anti-neoplásicos	38
Erlotinib	38
Tegafur.....	38
Docetaxel	38
Irinotecano	39
Bendamustina.....	39
Tacrina	40
Cafeína	40
Teofilina	41
Contraceptivos hormonais.....	41
Corticosteróides	42
Benzodiazepinas	42
Anti - histamínicos H ₂	43
Antiepiléticos e anticonvulsivantes	44
Insulina.....	44
Paracetamol	45
3. Cessação tabágica	49
3.1 Implicações clínicas da cessação tabágica	50
4. Conclusão.....	53
5. Bibliografia	55

Índice de figuras

Figura 1 - Estrutura da nicotina	17
Figura 2 - Sistema de recompensa da nicotina	18
Figura 3 - Estrutura do benzo(a)antraceno	20
Figura 4 - Mecanismo de indução do CYP1A1, parte I.....	23
Figura 5 - Mecanismo de indução do CYP1A1, parte II.....	23
Figura 6 - Associação entre depressão e hábitos tabágicos, em indivíduos maiores de 20 anos, nos EUA, entre 2005-2008.....	32
Figura 7 - Metabolização do paracetamol.....	45

Índice de tabelas

Tabela 1 – Quadro resumo das interações do tabagismo com a terapêutica farmacológica, Parte 1..... 46

Tabela 2 - Quadro resumo das interações do tabagismo com a terapêutica farmacológica, Parte 2..... 47

1. Introdução

O tabagismo é mundialmente reconhecido como umas das principais causas de mortes evitáveis. É responsável por 5 milhões de mortes no Mundo, e é considerado um fator de risco para o desenvolvimento de inúmeras patologias nomeadamente problemas respiratórios, alterações cardiovasculares e cancro (Casella, Caponnetto, & Polosa, 2010).

O tabaco é um produto derivado da planta *Nicotiana tabacum* introduzido em Portugal por volta de 1542 vindo do Brasil por Luís de Goés, e que surgiu na forma de cigarro no século XIX.

A nicotina que deriva do nome *Nicot*, descoberta por Posselt e Reiman em 1828 e sintetizada pela primeira vez em 1890, é uma das substâncias presentes no cigarro e é a principal substância causadora de dependência no tabaco. Para além da nicotina, o cigarro contém ainda monóxido de carbono, alcatrão, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, entre muitos outros compostos. O fumo do tabaco é constituído pela fase gasosa e pela fase particulada, sendo na fase particulada que se encontram a maioria destas substâncias. O monóxido de carbono é um gás inodoro que se liga à hemoglobina e diminui o transporte de oxigénio para as células. Por outro lado, o alcatrão é caracterizado por apresentar uma consistência gomosa e coloração castanha. É responsável por vários problemas de saúde como o amarelecimento dos dentes e obstrução das vias respiratórias (Rosemberg, 2003; Cunha et al., 2007).

Muitas destas substâncias presentes no cigarro poderão, de acordo com vários estudos, ser responsáveis por causar alterações nas concentrações plasmáticas de diversos fármacos administrados aos fumadores.

A nicotina é a principal responsável por inúmeras interações na farmacodinâmica de alguns fármacos como, por exemplo, os bloqueadores beta-adrenérgicos e as benzodiazepinas. Porém a nicotina também pode interferir na farmacocinética, por inibição do metabolismo hepático enzimático, ou por alterações na excreção de alguns fármacos.

Outras substâncias, como os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, o alcatrão ou o monóxido de carbono poderão causar interações, sendo neste caso, interações farmacocinéticas por indução do metabolismo enzimático (Mozayani & Raymon, 2012).

Os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos são as principais substâncias que interferem com o sistema enzimático por indução de determinadas isoformas do Citocromo P450 e da UDP-glucuronosiltransferase. Por exemplo, a cafeína é metabolizada pela CYP1A2, que é uma das isoformas induzidas pelo tabaco e desta forma, a cafeína será mais rapidamente eliminada necessitando de um ajuste de dose nos fumadores. Este ajuste de dose é importante enquanto se é fumador assim como durante a cessação tabágica (Mozayani & Raymon, 2012; Lucas & Martin, 2013).

Durante a cessação tabágica, o metabolismo hepático pode sofrer alterações devido à inexistência de inalação de substâncias como os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos que interferem com o metabolismo hepático. Desta forma, a terapêutica farmacológica de alguns fármacos pode necessitar de ser ajustada pelo médico para evitar toxicidade ou perda de eficácia terapêutica (Zevin & Benowitz, 1999; Kroon, 2006; Mozayani & Raymon, 2012).

Com este trabalho pretende-se descrever e analisar as possíveis interações entre o tabaco e a terapêutica farmacológica dos doentes fumadores, e as possíveis implicações clínicas que podem advir dessas interações. Também serão focadas as alterações metabólicas e possíveis ajustes de doses durante a cessação tabágica.

Inicialmente serão descritas as duas principais substâncias sobre as quais existe maior referência sobre interações com fármacos, nomeadamente a nicotina e os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos.

2. Interações do tabagismo com a terapêutica farmacológica

2.1 Principais substâncias do tabaco envolvidas em interação farmacológica com a medicação

Nicotina

A nicotina é uma amina terciária composta por anéis de piridina e pirrolidina (figura 1).

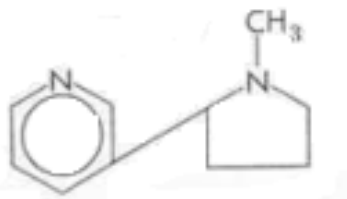


Figura 1 - Estrutura da nicotina

Adaptado de Hardman & Limbird, 2005

A nicotina é uma base de coloração branca que altera a sua coloração para castanho quando é exposta ao ar. É absorvida rapidamente por inalação distribuindo-se pelo cérebro em menos de 20 segundos e pelo aparelho respiratório (Corelli & Hudmon, 2008).

Após a absorção e distribuição pelos tecidos, a nicotina é principalmente metabolizada no fígado e em menor quantidade no rim e pulmão. É metabolizada em cotinina (70 a 80%) e em menor percentagem em 1'-N-óxido nicotina, 3-hidroxicotina e outros metabolitos conjugados (Vacchino, Velurtas, Salinas, & Garcialoredo, 2006).

Em relação à excreção, a nicotina é eliminada pelo rim por filtração glomerular e secreção tubular, variando a sua eliminação consoante o pH urinário. No caso de um aumento do pH da urina, a nicotina encontra-se não ionizada e assim, há um aumento da reabsorção tubular e menor quantidade de nicotina é eliminada (Rosemberg, 2003; Hukkanen, Jacob III, & Benowitz, 2005).

Um dos problemas do tabagismo relaciona-se com o facto de a nicotina ser uma substância causadora de dependência, desenvolvendo no indivíduo um comportamento de procura compulsiva pela substância. O mecanismo de dependência envolve o mesencéfalo, onde a nicotina ativa aos recetores nicotínicos de acetilcolina na área tegmental laterodorsal, que por sua vez, ativa os recetores de nicotina nos neurónios

dopaminérgicos na área tegmental ventral que libertam dopamina no núcleo *accumbens* (Figura 2) (Golan, Jr., Armstrong, & Armstrong, 2009).

Por outro lado, a nicotina também inibe monoamina oxidase (MAO) A e B, aumentando os níveis de diversos neurotransmissores, e assim aumenta o reforço positivo da nicotina.

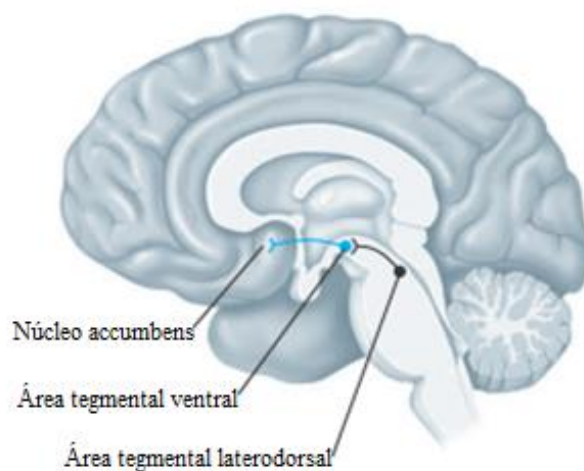


Figura 2 - Sistema de recompensa da nicotina

Adaptado de Golan et al., 2009

Com o consumo contínuo de tabaco, há bloqueio reversível dos recetores nicotínicos de acetilcolina devido à dessensibilização, aumentando o número de recetores. Assim, é necessária uma maior dose de nicotina para se atingir o mesmo efeito. No caso de falta de aporte de nicotina, surgem os sintomas de abstinência que se caracterizam, entre outros, por um forte desejo de fumar, irritabilidade, ansiedade e inquietação (Planeta & Cruz, 2005; Golan et al., 2009).

Em relação ao mecanismo de ação, a nicotina liga-se aos recetores colinérgicos nicotínicos (nAChR), que são constituídos por 5 subunidades α , β , γ , δ e ϵ . Estes recetores estão acoplados a canais iónicos de Na^+ e Ca^{2+} presentes em várias zonas do cérebro, como o hipotálamo, hipocampo, mesencéfalo e córtex. A nicotina, ao ligar-se a este recetor, altera a conformação do canal e permite a sua abertura e o influxo de cations (Salamone & Zhou, 2000; Benowitz, Hukkanen, & Iii, 2009).

A nicotina promove um aumento dos níveis de dopamina por ativar estes recetores nAChR que se encontram nos neurónios dopaminérgicos. Esta ativação resulta num aumento do estado de alerta e da capacidade cognitiva do indivíduo. Atua também sobre os recetores do glutamato, melhorando a capacidade de aprendizagem e de memória; sobre os recetores de serotonina melhorando o humor, e interfere também com as beta-endorfinas e com os recetores GABA_A, reduzindo a ansiedade (Guerra et al., 2008; Talka, Salminen, Whiteaker, Lukas, & Tuominen, 2013).

Assim, a nicotina interage com vários sistemas biológicos, como o sistema nervoso simpático, parassimpático e sistemas neuroendócrnicos, permitindo a libertação de diversos neurotransmissores, tais como, a adrenalina, noradrenalina, serotonina, beta-endorfina, vasopressina e hormonas adrenocorticotróficas. Esta ação poderá originar interações farmacodinâmicas entre o tabaco e alguns fármacos, que serão descritas no desenvolvimento deste trabalho.

Outras das substâncias presentes no tabaco com um forte impacto sobre as interações entre os fármacos e o tabaco são os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos.

Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos

Os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos constituem um grupo de mais de 100 compostos orgânicos que resultam da combustão do tabaco, e dos combustíveis fósseis de fábricas ou veículos. São compostos por átomos de carbono e hidrogénio constituídos por dois ou mais anéis aromáticos, como por exemplo o benzo(a)antraceno, que pode ser encontrado no fumo do tabaco e é constituído por 4 anéis aromáticos (figura 3) (Kim, Jahan, Kabir, & Brown, 2013).

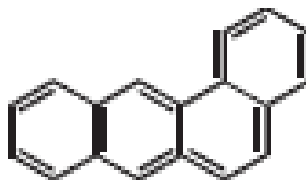


Figura 3 - Estrutura do benzo(a)antraceno

Adaptado de Kim et al., 2013

Os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos são indutores do citocromo P450, nomeadamente da CYP1A2, CYP1A1, possivelmente da CYP2E1, e da enzima UDP-glucuronosiltransferase, pelo que são potenciais responsáveis por causar alterações da eficácia da terapêutica (Corelli & Hudmon, 2008).

Assim, serão descritas em seguida as possíveis interações existentes entre a nicotina e os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos com a terapêutica medicamentosa.

2.2 Interações medicamentosas

Os compostos presentes no tabaco poderão ser responsáveis por diversas interações com fármacos, podendo desencadear alterações da eficácia terapêutica.

Por definição, as interações medicamentosas resultam na interferência de um fármaco com outro, ou com constituintes da dieta. Estas interações podem ser benéficas e até propositadas para obtenção de um maior efeito terapêutico, ou serem prejudiciais (Rang, Dale, Ritter, Flower, & Henderson, 2012).

As principais interações estabelecidas entre o tabaco e os fármacos são relativas a interações farmacocinéticas, em particular as que se relacionam com as alterações a nível de metabolização hepática de fármacos. No caso do tabaco, os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos são os principais responsáveis por este tipo de interação, por indução do sistema enzimático. A nicotina poderá também causar interações farmacocinéticas por exercer efeito sobre a metabolização hepática e no processo de excreção de alguns fármacos.

Por outro lado, a administração concomitante de fármacos e o tabaco interage também farmacodinamicamente. A nicotina é responsável por este tipo de interação, porque atua sobre o sistema cardiovascular e estimula o sistema simpático, aumentando os níveis de catecolaminas. Consequentemente provoca um aumento da vasoconstrição e do ritmo cardíaco e, assim, poderá originar sinergismo ou antagonismo com alguns fármacos (Mozayani & Raymon, 2012; Fankhauser, 2013; Lucas & Martin, 2013).

Uma vez que as principais interações ocorrem a nível das enzimas metabólicas, seguidamente descrevem-se, de forma resumida, as isoformas do citocromo P450 e da UDP-glucuronosiltransferase, anteriormente mencionadas.

Sistema Enzimático

O sistema enzimático, para além de interferir na farmacocinética de fármacos, é também responsável por ativar algumas substâncias carcinogénicas.

No tabaco existem alguns carcinogénicos que necessitam de ativação por parte das enzimas de fase I do citocromo P450. Este sistema enzimático é responsável por ativar os carcinogénicos através de reações de oxidação, redução e hidrólise, originando carcinogénicos mais hidrofílicos. Em seguida, as enzimas da fase II conjugam-nos com moléculas endógenas para serem eliminados. Este mecanismo permite que os metabolitos não se liguem ao ADN, evitando a formação de aductos de ADN (Sandson, 2003; Sotto-Mayor, 2006).

Relativamente às enzimas de fase I, estas são ainda responsáveis por intervirem na metabolização de vários fármacos. Como exemplo das principais isoformas envolvidas em interações entre tabaco e fármacos, temos a CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1 e CYP2A6.

CYP1A1

Esta isoforma é expressa no pulmão, pele, trato gastrointestinal e na placenta. Esta isoforma é responsável pela metabolização por exemplo, do erlotinib mas também na formação de metabolitos reativos por ativação e procarcinogénicos (Walsh, Szklarz, & Scott, 2013).

Esta enzima é induzida pelos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos por transcrição dos genes. Os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos presentes no citoplasma das células formam um complexo com o ALBD - *Aryl Ligand Binding Domain* (figura 4). O ALBD antes de se ligar ao indutor está complexado com a proteína HSP-90 -*heat shock protein*.

Com a formação do complexo ALBD/indutor, o ARNT - transportador nuclear para o recetor Ah (*aromatic hydrocarbon*), liga-se ao complexo e desloca-o para o núcleo (figura 4), permitindo a ligação deste complexo aos elementos regulatórios do recetor Ah (AhRE). Estes elementos são sequências de ADN que controlam a transcrição do

gene CYP1A1, transcrevendo-o e aumentando a sua expressão (figura 5) (Park, Kitteringham, Pirmohamed, & Tucker, 1996)

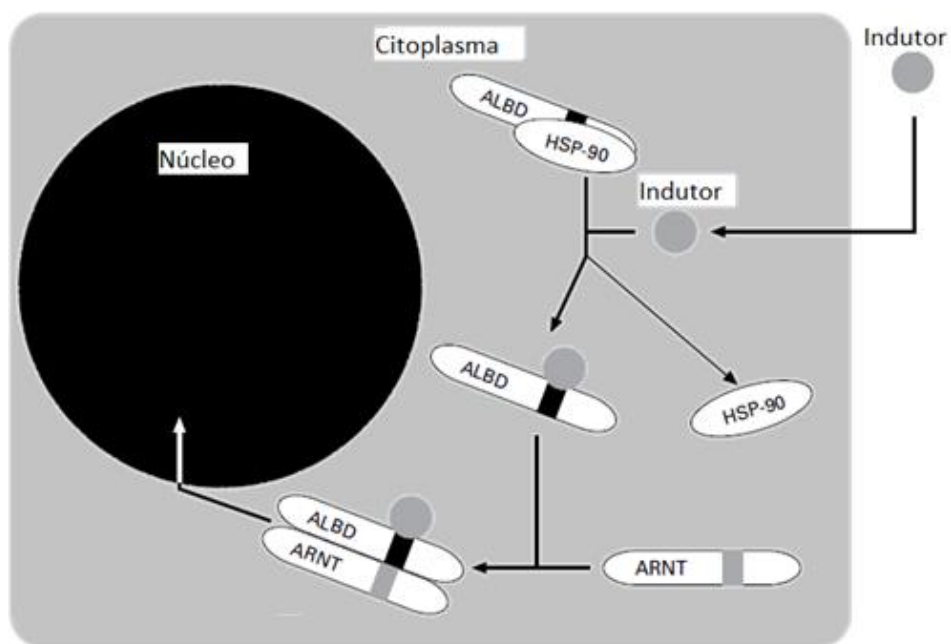


Figura 4 - Mecanismo de indução do CYP1A1, parte I

Adaptado de Park et al., 1996

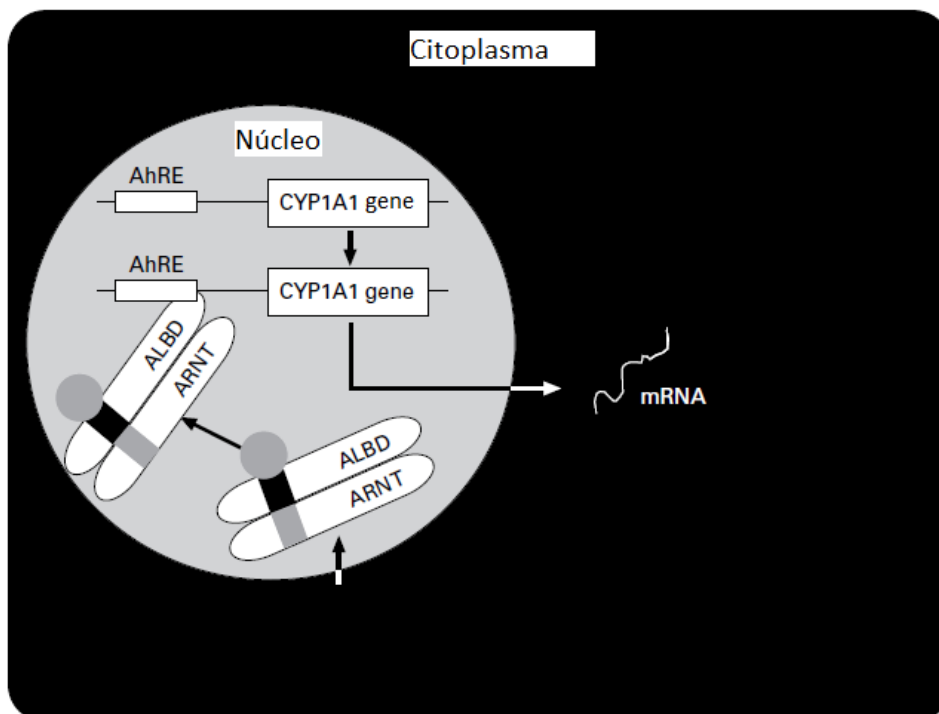


Figura 5 - Mecanismo de indução do CYP1A1, parte II

Adaptado de Park et al., 1996

Nos fumadores que fumam mais do que 10 cigarros por dia, a CYP1A1 está aumentada 66 a 70% em relação aos não fumadores (Zevin & Benowitz, 1999; Takiguchi, Darwish, Ikenaka, Ohno, & Ishizuka, 2010).

CYP1A2

A isoforma CYP1A2 está presente no fígado, representando 13% do total das isoformas hepáticas do citocromo P450. Como exemplo de fármacos metabolizados pela CYP1A2 tem-se o erlotinib e a varfarina.

Esta enzima tal como a CYP1A1 também é induzida pelos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos por transcrição dos genes, e encontra-se aumentada 1,66 vezes nos fumadores que fumam 11 a 20 cigarros por dia em relação aos não fumadores. Porém, com o início da cessação tabágica este aumento da atividade da isoforma CYP1A2 é revertido, podendo haver necessidade de ajuste nas doses dos fármacos que são substratos desta isoforma (Zevin & Benowitz, 1999; Plowchalk & Rowland Yeo, 2012).

CYP2E1

Assim como a isoforma CYP1A2, a CYP2E1 também é expressa principalmente no fígado e é induzida pelo mesmo mecanismo. É responsável por metabolizar moléculas de pequeno tamanho, compostos lipofílicos e fármacos como paracetamol (Howard, Micu, Sellers, & Tyndale, 2001).

CYP2A6

Esta isoforma é predominante expressa no fígado e catalisa a formação de cotinina a partir da nicotina. A nicotina inibe esta isoforma na ordem dos 40%, e deste modo, esta inibição poderá ser relevante para aumentar o tempo de permanência da nicotina no organismo (Sandson, 2003).

Para além da relação estabelecida entre as isoformas do citocromo P450 e o fumo do tabaco, as enzimas de fase II, nomeadamente a UDP-glucuronosiltransferase, também estão relacionadas com modificações nas concentrações nos fármacos.

UDP-Glucuronosiltransferase

A enzima Uridina 5'-Difosfato-Glucuronosiltransferase catalisa a glucuronidação de fármacos como mexiletina ou oxazepam. Os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos induzem algumas das UGT, como a UGT1A1, que está envolvida como por exemplo, na metabolização do irinotecano (Zevin & Benowitz, 1999).

Atendendo às várias alterações que o tabaco pode causar nas diversas enzimas metabólicas atrás descritas, o consumo de tabaco pode causar alterações farmacocinéticas em vários fármacos. Assim, é importante a análise descritiva das possíveis interações entre fármacos e o tabaco, e as respetivas implicações clínicas. Em seguida serão analisados alguns fármacos que poderão ter a sua ação terapêutica alterada nos fumadores.

2.3 Principais fármacos envolvidos nas interações do tabagismo com a terapêutica farmacológica

Opióides

Heroína

A heroína é um opióide, mas este não é utilizado como analgésico. Tal como a morfina, a heroína produz dependência e liga-se ao mesmo recetor, o μ -opióide.

A heroína é mais frequentemente utilizada como droga de abuso que a morfina pelo facto de ser uma molécula mais hidrofóbica. Assim, a heroína penetra com maior facilidade na barreira hematoencefálica e origina uma ação mais forte (Rang et al., 2012). A heroína pode ser administrada por via injetável e por inalação, sendo que o prazer retirado do consumo de heroína varia de acordo com a via de administração do opióide.

O consumo concomitante de nicotina e heroína aumenta a euforia característica destas substâncias. Os consumidores de heroína inalada fumam mais frequentemente para manter a euforia porque o pico máximo de concentração de heroína ocorre 10-15 minutos depois do consumo, ou 7-8 segundos, se a heroína for injetada (Zirakzadeh, Shuman, Stauter, Hays, & Ebbert, 2013). A heroína e a nicotina interagem farmacodinâmica por potenciação de efeito através da libertação por parte da nicotina de opióides endógenos que estimulam os recetores opióides. Assim, no caso de desabituação tabágica deverá ser considerado o facto de o paciente ser consumidor de heroína (Spiga, Schmitz, & Day, 1998; Golan et al., 2009; S. Liu et al., 2011; Pajusco et al., 2012).

Metadona

A metadona é um opióide sintético, de ação prolongada, utilizado no tratamento da dependência de opióides, como a heroína. É administrada sobre a forma de comprimido oral, e desta forma tem uma absorção mais lenta do que a heroína (Rang et al., 2012).

Os doentes que estão integrados no programa de manutenção da metadona têm uma taxa de consumo de tabaco bastante elevada, que varia entre os 73,5% e 94%. Uma vez que a metadona e nicotina partilham os mesmos efeitos positivos como a euforia, derivado do aumento dos níveis de encefalinas e beta endorfinas, e diminuem os efeitos negativos como a irritabilidade, o consumo concomitante do tabaco e metadona potencia os efeitos de reforço da metadona e ajuda na melhoria dos sintomas de abstinência da metadona (Zirakzadeh et al., 2013). Por outro lado, a metadona também atenua os sintomas de abstinência da retirada da nicotina.

Assim, os indivíduos integrados no tratamento da dependência de opióides têm uma maior taxa de tabagismo do que a população em geral, podendo ser prejudicial durante o programa de manutenção da metadona haver privação do tabaco. Isto porque os fumadores poderão sentir mais os sintomas de abstinência do tabaco, e poderá haver uma diminuição da eficácia do tratamento com a metadona.

Por outro lado, não existem evidências que existam interações farmacocinéticas entre a metadona e a nicotina, visto que a metadona é metabolizada pela CYP3A4, CYP2B6 e CYP2C19, e a nicotina induz a CYP1A1, CYP1A2 e CYP2E1. Desta forma, a nicotina não parece interferir com os níveis de metadona (Elkader, Brands, Selby, & Sproule, 2009; Lucas & Martin, 2013; Zirakzadeh et al., 2013).

Em suma, a metadona poderá interagir farmacodinamicamente com a nicotina, sendo aconselhável um acompanhamento dos fumadores que integram o programa da metadona.

Morfina

A morfina é um analgésico opióide com ação sobre a dor intensa, sedação pré-operatória e adjuvante de anestesia. A morfina potencia os efeitos da nicotina em estudos efetuados em ratos por potenciação da via de recompensa. Por outro lado, a nicotina estimula a libertação de opióides endógenos que estimulam os recetores opióides. Desta forma, os indivíduos que consomem concomitantemente morfina e tabaco terão maiores dificuldades em abdicar destas substâncias (Zarrindast, Faraji, Rostami, Sahraei, & Ghoshouni, 2003; Li, Li, & France, 2010).

Pentazocina

A pentazocina é um analgésico opióide cujo efeito analgésico está diminuído nos fumadores porque o seu metabolismo está aumentado em 20%. Contudo, o mecanismo pelo qual a pentazocina é afetada pelo consumo de tabaco é desconhecido (Kroon, 2006; Corelli & Hudmon, 2008).

Codeína

A codeína é um opióide utilizado como antitússico e analgésico. Este fármaco é metabolizado no fígado maioritariamente por glucuronidação e por N-desmetilação e O-desmetilação. Assim, devido ao facto dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos induzirem a UDP-glucuronosiltransferase, o metabolismo deste fármaco está aumentado nos fumadores (Kroon, 2006; Al Saabi et al., 2013).

Os indivíduos que estejam medicados com codeína poderão necessitar de um ajuste de dose, de acordo com a sua tolerância à dor, devido à possibilidade de o tabaco interagir na farmacocinética da codeína.

Antipsicóticos

Os antipsicóticos são fármacos utilizados na esquizofrenia e noutras psicoses, classificando-se em antipsicóticos típicos, como o haloperidol e clorpromazina, e antipsicóticos atípicos, como a clozapina, risperidona e quetiapina, por exemplo. Esta classificação baseia-se na afinidade dos antipsicóticos para os recetores D₂ e o risco de indução de efeitos extrapiramidais (INFARMED, 2011; Rang et al., 2012).

Os doentes com esquizofrenia têm uma taxa de tabagismo que varia de 85 a 90%, superior à da população em geral. Por outro lado, os doentes esquizofrénicos têm uma baixa taxa de sucesso de cessação tabágica (Rezvani, Caldwell, & Levin, 2006).

A esquizofrenia é caracterizada por um défice de dopamina no lobo frontal e no lobo temporal do cérebro, que desencadeia os chamados sintomas negativos da psicose que englobam, entre outros, falta de energia e de motivação e isolamento social. Por outro lado, o excesso de dopamina na região temporal provoca os sintomas positivos, que podem incluir alucinações, desorganização conceptual e delírios.

Clozapina

A clozapina é um antipsicótico atípico utilizado como tratamento de segunda linha na esquizofrenia devido aos efeitos adversos hematológicos (INFARMED, 2011). É metabolizada principalmente pela CYP1A2, e em menor extensão pela CYP2C19 e CYP3A4. A concentração deste antipsicótico nos fumadores é 18% mais baixa do que nos não fumadores devido à indução enzimática exercida pelos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos sobre a CYP1A2 (Smoking Cessation Leadership Center, 2013). Esta indução estabelece-se com um consumo de 7 a 12 cigarros por dia. Assim, os fumadores poderão necessitar de ajustes na dose de clozapina para se atingir o efeito pretendido com o fármaco.

Porém, no caso de desabituação tabágica, a dose de clozapina também deve ser ajustada, devido ao aumento da concentração do fármaco em cerca de 72%. Neste caso, deve haver uma redução de cerca de 10% da dose de clozapina até ao quarto dia de desabituação tabágica, ou diminuir a dose utilizando um fator de correção de 1.5 nas próximas duas a quatro semanas após o início da cessação tabágica (Lucas & Martin,

2013). Desta forma, pretende-se evitar o aparecimento de efeitos adversos como disfunção ejaculatória, obstipação e retenção urinária. (Levin & Rezvani, 2007; Lowe & Ackman, 2010; Plowchalk & Rowland Yeo, 2012).

No entanto, saliente-se que esta interferência da cessação tabágica com a clozapina se deve apenas ao facto de deixar de haver inalação de fumo do tabaco e, portanto, de hidrocarbonetos aromáticos policíclicos. A nicotina utilizada na terapêutica de cessação tabágica, presente em gomas, pastilhas e sistemas transdérmicos, não interfere com a clozapina.

Olanzapina

A olanzapina é um antipsicótico atípico que é principalmente metabolizado por N-glucuronidação e em menor extensão pela CYP1A2 e CYP2D6. Nos fumadores, a clearance está aumentada em 98% devido à indução enzimática da isoforma CYP1A2 (Zevin & Benowitz, 1999; Kroon, 2006).

Um exemplo prático de uma redução de 30 cigarros por dia, mantendo a dose de olanzapina, eleva a concentração do fármaco de tal forma, que após 4 dias aparecem os efeitos adversos, tais como, acinesia e acatesia. Para reduzir estes efeitos, é necessário uma redução de 34% da dose de olanzapina (Lowe & Ackman, 2010).

Isto é justificado pelo facto de, com o início da cessação tabágica, a atividade da CYP1A2 diminuir e o fármaco começar a acumular-se. Estes sintomas poderão começar a aparecer entre 4 a 10 dias após o início da cessação tabágica (Rohsenow et al., 2008; Lucas & Martin, 2013). Assim, é aconselhável que haja um acompanhamento médico dos indivíduos fumadores e que simultaneamente estão medicados com olanzapina, de forma, a prevenir uma subdosagem ou sobredosagem do fármaco.

Haloperidol

O haloperidol é um antipsicótico típico metabolizado principalmente pela CYP2D6 e CYP3A4 e em menor quantidade pela CYP1A2. A clearance do haloperidol está aumentada nos fumadores em cerca de 44%, por indução enzimática da CYP1A2 pelos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos. Porém pelo facto do gene da CYP2D6 sofrer polimorfismos, a metabolização hepática também depende deste fator (Addy & Levin, 2002; Kroon, 2006; Bay-Richter et al., 2013).

Assim, fumadores que estejam medicamentados com antipsicóticos devem informar o médico para que este esteja alerta para possíveis necessidades de ajuste de dose dos antipsicóticos.

Antidepressivos

O tabaco interfere na libertação de dopamina e de serotonina, que têm efeitos positivos sobre o humor, no stress e na atenção. Para além disso, o historial de depressão está associado ao elevado consumo de tabaco (Mendelsohn, 2012).

Nos EUA, um estudo realizado entre 2005 e 2008 demonstrou que, para indivíduos maiores de 20 anos, os hábitos tabágicos eram mais frequentes em doentes com depressão (Pratt & Brody, 2010) (figura 6).

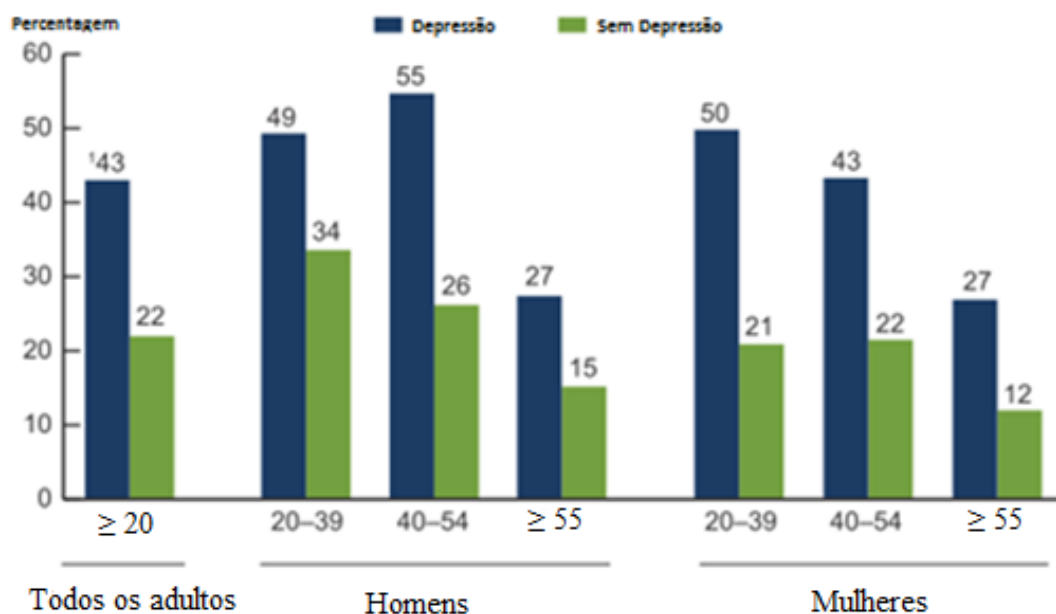


Figura 6 - Associação entre depressão e hábitos tabágicos, em indivíduos maiores de 20 anos, nos EUA, entre 2005-2008

Adaptado de Pratt & Brody, 2010

Devido à associação entre a depressão e o consumo de tabaco, torna-se importante saber as possíveis interações entre os fármacos antidepressivos e o tabaco, pois os medicamentos destinados a tratar a depressão podem interagir com as substâncias presentes no tabaco.

Por exemplo, as concentrações plasmáticas da fluvoxamina e da duloxetina diminuem respetivamente 25% e 15% nos fumadores (Mendelsohn, 2012). Isto acontece porque há indução da CYP1A2 por parte dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos existentes no cigarro, e, conseqüentemente há um aumento do metabolismo desta classe de medicamentos. Contudo, outros antidepressivos como a amitriplina, a

nortriplina e a clomipramina julga-se que não precisem de ajuste de dose (Mozayani & Raymon, 2012).

Em relação à fluvoxamina, trata-se de um antidepressivo seletivo inibidor da recaptação da serotonina, indicado no tratamento de episódios depressivo major e perturbação obsessivo – compulsiva (INFARMED, 2011). Este fármaco tem a clearance aumentada em 25% por indução enzimática da CYP1A2 pelos hidrocarbonetos aromáticos. Este efeito ocorre com o consumo de pelo menos 10 cigarros por dia (Koppiseti & Chandra, 2011; Mendelsohn, 2012; Lucas & Martin, 2013).

Assim, deverá ser feita monitorização da terapêutica com antidepressivos nos fumadores para avaliar a necessidade de ajustar a dose.

Antiagregantes plaquetares e anticoagulantes

Ácido Acetilsalicílico

O ácido acetilsalicílico tem propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas com indicações clínicas para a dor ligeira a moderada e prevenção de eventos cardiovasculares (INFARMED, 2011).

Os dados presentes na literatura não são consensuais sobre possíveis alterações nas concentrações do ácido acetilsalicílico em fumadores. Estudos apontam que os fumadores estão mais suscetíveis aos efeitos anti-agregantes plaquetares do ácido acetilsalicílico, porque a capacidade de formação de tromboxanos *in vitro* nos fumadores está diminuída. Porém, o tabaco, devido a um composto ainda não identificado, aumenta os níveis de tromboxano e predispõe para o desenvolvimento de aterosclerose (Mozayani & Raymon, 2012).

Em suma, os indivíduos fumadores medicados com ácido acetilsalicílico devem ser monitorizados por possíveis alterações na resposta terapêutica.

Heparina e Varfarina

A heparina tal como a varfarina são anticoagulantes, no entanto, a heparina é administrado por via parentérica e a varfarina por via oral.

Nos fumadores, o tempo de semivida da heparina está diminuído contudo não se conhece o mecanismo pelo qual ocorre. Assim, pelo facto de o fármaco permanecer menos tempo no organismo, poderá ser necessário um ajuste da dose de heparina nos fumadores (Koppiseti & Chandra, 2011).

A varfarina tem 2 isoformas, a S e R-varfarina. A S-varfarina é a mais potente e é metabolizada pela CYP2C8 e em menor extensão pela CYP3A4, enquanto que a R-varfarina é metabolizada principalmente pela CYP1A2.

A clearance da varfarina está aumentada em 10% nos fumadores por indução da CYP1A2 pelos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos. Portanto, os fumadores poderão necessitar de um ajuste de dose, que poderá corresponder a um aumento de

cerca de 12% da dose, para se obter o mesmo efeito (Mozayani & Raymon, 2012; Lucas & Martin, 2013).

O INR (índice internacional normalizado) e o aPPT (tempo da tromboplastina parcial ativa) são duas medidas laboratoriais que permitem avaliar a coagulação da terapêutica da varfarina e da heparina, respetivamente. Desta forma, aconselha-se a monitorização da terapêutica dos anticoagulantes nos fumadores por possíveis alterações nas concentrações plasmáticas

Clopidogrel

O clopidogrel é um pró-fármaco administrado para prevenir acidentes aterotrombóticos por ser antagonista das funções das plaquetas. É convertido num metabolito ativo pelas CYP1A2, 2B6, 2C9, 2C19, 3A4 e 3A5, que inibe seletivamente a ligação do difosfato de adenosina (ADP) ao recetor plaquetário P2Y12. Isto inibe a ativação do complexo glicoproteína GPIIb-IIIa por ausência de ADP, levando à inibição da agregação das plaquetas.

Pelo facto da enzima CYP1A2 estar induzida pelos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e do clopidogrel ser um pró-fármaco, possivelmente há uma maior metabolização do clopidogrel no seu metabolito ativo. Assim, a atividade antiplaquetária do clopidogrel poderá estar aumentado nos fumadores (Hochholzer et al., 2011; Park et al., 2011).

Medicação cardiovascular

Bloqueadores beta-adrenérgicos

Os bloqueadores beta-adrenérgicos são bastante eficazes no controlo da hipertensão arterial, mesmo quando utilizados em monoterapia. Estes fármacos poderão ser prescritos em caso de controlo da hipertensão, angina de peito ou perturbações do ritmo cardíaco.

O propranolol, bloqueador beta não cardioseletivo, é metabolizado por hidroxilação aromática e N-dealquilação pela CYP2D6 e CYP1A2, e por glucuronidação. A clearance deste fármaco nos fumadores encontra-se aumentada em 77% devido à interação farmacocinética por indução da CYP1A2 e da UDP-glucuronosiltransferase por parte dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (Zevin & Benowitz, 1999; Kroon, 2006).

Em relação à farmacodinâmica, a efetividade dos bloqueadores beta-adrenérgicos, assim como de outros grupos de fármacos que atuam sobre o aparelho cardiovascular (como os bloqueadores dos canais de cálcio e os nitratos), encontra-se diminuída nos fumadores (Franken et al., 1996). Este facto pode ser justificado pelo antagonismo entre os efeitos farmacológicos dos fármacos e da nicotina, porque a nicotina é responsável por aumentar o nível de catecolaminas, que a nível cardiovascular aumentam a frequência cardíaca e a pressão arterial (Corelli & Hudmon, 2008; Lea, Roberts, Green, & Kennedy, 2008; Koppiseti & Chandra, 2011; Lucas & Martin, 2013).

Diuréticos

Os diuréticos também incorporam a terapêutica de tratamento da hipertensão arterial, pois exibem sinergismo na farmacodinâmica quando associados a outros fármacos antihipertensores.

Os diuréticos também interagem com a nicotina, contudo, o mecanismo pelo qual ocorre é diferente do mecanismo descrito anteriormente. A presença de nicotina causa um aumento da pressão arterial e da resistência periférica, aumentando o risco de doença coronária e hipertensão. O mecanismo pelo qual ocorre é devido à libertação da

vasopressina, que atua a nível renal retendo água e pela sua ação cardiovascular através da libertação de catecolaminas e cortisol. A vasopressina, por ser uma hormona anti-diurética, contraria os efeitos farmacológicos dos diuréticos.

Desta forma, os fumadores com patologia cardiovascular estabelecida que fazem medicação diurética poderão ter uma diminuição da eficácia desta medicação com possível risco de agravamento da doença (Franken et al., 1996; Guaderrama, Corwin, Kapelewski, & Klein, 2011). Assim, deve ser feita monitorização desta terapêutica em fumadores por possível interação farmacodinâmica.

Antiarrítmicos

Os antiarrítmicos, por exemplo, a flecainida e a mexiletina, estão indicados em alterações do ritmo cardíaco. Estes dois fármacos são metabolizados pela CYP2D6 e pela CYP1A2; nos fumadores a clearance está aumentada em 61% e 25%, respetivamente, devido à indução da enzima CYP1A2 pelos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (Corelli & Hudmon, 2008; Koppiseti & Chandra, 2011; Larcombe, 2011; Mozayani & Raymon, 2012).

Em suma, esta classe terapêutica poderá ter o seu efeito terapêutico diminuído nos fumadores, logo os fumadores que estão medicados com anti-hipertensores ou antiarrítmicos poderão estar mais propensos a complicações cardiovasculares.

Anti-neoplásicos

Erlotinib

O erlotinib é inibidor potente e seletivo do recetor tirosina quinase do fator de crescimento epidermal. É utilizado no tratamento do cancro do pulmão avançado ou metastizado, e em associação com gemcitabina no tratamento do cancro pancreático metastático (Hamilton et al., 2006).

Este fármaco é metabolizado no fígado pela CYP3A4, CYP1A2 e CYP3A8, no intestino pela CYP3A4, no pulmão pela CYP1A1 e no tecido tumoral pela CYP1B1. Fumar diminui a efetividade deste medicamento, porque o tabaco induz a CYP1A2 e CYP1A1, o que resulta num aumento de 24% na clearance do erlotinib (Hamilton et al., 2006; Smoking Cessation Leadership Center, 2013).

Esta interação poderá resultar em resistência ao tratamento, sendo aconselhável um ajuste de dose no caso dos fumadores.

Tegafur

O tegafur é um pró-fármaco do 5-fluorouracil, que é bioativado em fluorouracil pela CYP1A2, CYP2A6 e CYP2C8. Neste caso é difícil de prevenir alterações farmacocinéticas, porque o tabaco, pela presença dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, é indutor da CYP1A2, mas também inibidor da CYP2A6 pela ação da nicotina (Hukkanen et al., 2005; Higashi, Nakajima, Katoh, Tokudome, & Yokoi, 2007).

Portanto é aconselhável vigiar os possíveis efeitos manifestados pelo doente para analisar uma possível interferência farmacológica entre o tegafur e o tabaco.

Docetaxel

O docetaxel é um antineoplásico anti-mitótico utilizado principalmente para o tratamento de cancro de mama, ovário e de cancro de pulmão de células não-pequenas.

O fumo do tabaco influencia a concentração da α 1-ácido-glicoproteína. Os fumadores têm a concentração destas proteínas aumentada em cerca de 39% em relação aos não fumadores. Assim, fármacos como o docetaxel que se liga 98% a estas

proteínas plasmáticas terão fração livre mais baixa nos fumadores (Petros, Younis, Ford, & Weed, 2012). Pelo facto de a fração livre de fármaco ser a fração capaz de atravessar membranas biológicas, exercer o efeito farmacológico, mas também a fração capaz de ser filtrada e excretada, um aumento da fração ligada poderá diminuir esta excreção e levar à acumulação de fármaco. Assim poderá resultar em acumulação de fármaco.

Desta forma, devido à possível interação farmacocinética por alteração na distribuição do fármaco, os fumadores poderão ter uma menor eficácia do tratamento.

Irinotecano

O irinotecano é outro antineoplásico, usado para o tratamento do cancro retal e do cólon. Trata-se de um pró-fármaco que é convertido primariamente num metabolito ativo (o SN38) pelas carboxilesterases, e que em seguida é metabolizado por glucuronidação e é excretado.

Assim, por indução da UGT pelos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos prevê-se que a exposição ao metabolito SN38 seja menor, e assim os efeitos adversos, como a neutropenia, diminuam. Desta forma, poderá ser necessário uma avaliação da resposta terapêutica deste fármaco nos fumadores (Petros et al., 2012; Smoking Cessation Leadership Center, 2013).

Bendamustina

A bendamustina é fármaco antineoplásico de primeira linha para o tratamento da leucemia linfocítica crónica, linfomas e outras neoplasias hematológicas.

A bendamustina é metabolizada pela CYP1A2 que é induzida pelos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos. Assim, as concentrações destes fármacos estão diminuídas nos fumadores, com possível diminuição da eficácia da bendamustina. A monitorização da resposta terapêutica por parte dos fumadores poderá ser uma medida a adotar para controlar a eficácia da terapêutica (Corelli & Hudmon, 2008; Smoking Cessation Leadership Center, 2013).

Tacrina

A tacrina é um medicamento utilizado na doença de Alzheimer. O seu metabolismo hepático é induzido pelo tabaco porque os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos induzem a CYP1A2. Assim, as concentrações plasmáticas de tacrina nos fumadores poderão estar diminuídas para um terço em relação aos não fumadores (Kroon, 2006; Mozayani & Raymon, 2012). Deste modo, nos doentes fumadores medicados com tacrina poderá ser necessário avaliar a resposta terapêutica deste fármaco.

Cafeína

Em relação à cafeína, como os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos são indutores da CYP1A2 e a cafeína é substrato desta isoforma do citocromo P450, o metabolismo e a clearance da cafeína estão aumentados. Logo, os fumadores poderão necessitar de uma dose superior de cafeína, ou de uma diminuição do consumo de tabaco para obter o mesmo efeito terapêutico que os não fumadores. Segundo Lucas & Martin (2013), os fumadores necessitam de doses 4 vezes superiores de cafeína.

Portanto, quando se inicia a cessação tabágica, o consumo de cafeína deve ser menor de forma a prevenir o aparecimento de efeitos adversos por aumento excessivo dos níveis de cafeína, que, na ausência do tabaco, será menos metabolizada. Os efeitos adversos poderão manifestar-se como ansiedade, palpitações e taquicardia.

Por outro lado, a cafeína potencia os efeitos da nicotina nos fumadores. O uso concomitante de nicotina com cafeína melhorou a memória e a função locomotora, contudo há soma dos efeitos cardiovasculares (Sobel, Sigmon, & Griffiths, 2004; Kroon, 2006; Mozayani & Raymon, 2012; Fankhauser, 2013; Lucas & Martin, 2013).

Teofilina

A teofilina pertence ao grupo das xantinas, sendo utilizada como broncodilatador adjuvante na terapêutica da asma crónica. É metabolizada pela CYP1A2, que é induzida pelos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos.

Segundo Kroon (2006), a clearance da teofilina encontra-se aumentada entre 58 a 100% nos fumadores, e, conseqüentemente, o tempo de semivida está diminuído fazendo com que os indivíduos fumadores necessitem de doses superiores de teofilina. De acordo com Kroon (2006), obteve-se uma diminuição da clearance em 37.6% e um aumento do tempo de semivida em 35.8% em fumadores que efetuaram uma pausa de uma semana sem fumar (Kroon, 2006; Mozayani & Raymon, 2012). No caso das crianças asmáticas que vivem em casa com familiares que fumem mais de um maço por dia, o metabolismo encontra-se aumentado em 51.1%, porque o fumo inalado contém hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (Franken et al., 1996; Mozayani & Raymon, 2012; Smoking Cessation Leadership Center, 2013).

Portanto, é aconselhável a monitorização da teofilina para prevenir uma diminuição da atividade terapêutica.

Contracetivos hormonais

Os contracetivos hormonais incluem métodos contracetivos orais e não orais com combinações de estrogénios com progestogénio, ou apenas progestogénio. Os contracetivos com estrogénio partilham com a nicotina os seus efeitos cardiovasculares, logo há maior risco nas mulheres fumadoras que estão medicadas com estes anticoncepcionais de sofrerem de um aumento da agregação das plaquetas, tromboembolismo e enfarte do miocárdio.

Por outro lado, o consumo concomitante de tabaco e o uso deste método contracetivo interfere com o metabolismo de estrogénios, acelerando-o. Assim, serão produzidos mais rapidamente metabolitos sem atividade estrogénica e menor será a ação do método contracetivo (Zevin & Benowitz, 1999).

As mulheres fumadoras e com mais de 35 anos devem optar pelos contracetivos apenas com progestogénio ou dispositivos intrauterinos, para diminuir o risco de doença cardiovascular e desenvolvimento de osteoporose (Raval, Dave, Saul, Gonzalez, & Diaz, 2012; Lucas & Martin, 2013).

Corticosteróides

Os corticosteróides inalados são utilizados no controlo da asma pela sua ação anti-inflamatória e contribuição para a diminuição do edema e secreção das vias aéreas.

Os fumadores asmáticos têm uma taxa de mortalidade e morbidade maior do que os asmáticos não fumadores, porque fumar aumenta a severidade dos sintomas da asma e acelera a degradação do pulmão. O mecanismo pelo qual o cigarro diminui a ação do corticosteroide ainda não é conhecido, mas poderá ser devido há redução da expressão e da atividade da histona desacetilase pelo fumo do cigarro, provocando a expressão do gene inflamatório e uma diminuição na função dos glucocorticóides (Lucas & Martin, 2013).

Por outro lado, a clearance de corticosteróides dos pulmões pode ser alterada pelo aumento da secreção de muco das vias aéreas ou de permeabilidade.

Assim, nos indivíduos asmáticos poderão requerer doses superiores de corticosteróides inalatórios (Corelli & Hudmon, 2008; Norma da Direção - Geral de Saúde, 2011).

Benzodiazepinas

Outro grupo de fármacos afetado com o consumo do tabaco são as benzodiazepinas. Estes fármacos atuam nos recetores GABA_A, modulando a ação do GABA_A, e promovendo a abertura dos canais de cloro originando hiperpolarização. As benzodiazepinas têm uma ampla função sobre o sistema nervoso central, desde ação hipnótica, ansiolítica, adjuvante da anestesia, anticonvulsionantes e como relaxantes musculares.

Em relação a possíveis interações farmacocinéticas, ainda existem dúvidas sobre este tipo de interações entre o tabaco e as benzodiazepinas. Estudos apontam que não há diferenças entre a ação do diazepam, do lorazepam ou do midazolam entre os fumadores e os não fumadores (Marcolin, Cantarelli, & Junior, 2004; Kroon, 2006).

A nível de possíveis interações farmacodinâmicas, a nicotina ativa o sistema nervoso central e, assim, a toma concomitante de nicotina e de benzodiazepinas diminui o efeito sedativo destas últimas. Logo, indivíduos fumadores medicados com

benzodiazepinas poderão necessitar de um ajuste de dose das benzodiazepinas para manter o efeito desejado. Por outro lado, ao suspender o tabaco sem recorrer a terapêutica de substituição da nicotina, a nicotina deixará de antagonizar o efeito das benzodiazepinas. E assim, caso não haja um ajuste na dose das benzodiazepinas, poderá haver depressão do SNC porque as benzodiazepinas se mantêm em concentrações elevadas (Kroon, 2007; The Medicines Information Team, 2007; Mozayani & Raymon, 2012).

Anti - histamínicos H₂

Os anti-histamínicos são uma classe de fármacos que interferem com os recetores histamínicos diminuindo a sua resposta. Os anti-histamínicos H₂ são inibidores da secreção ácida bloqueando os recetores H₂. A cimetidina e ranitidina são exemplos de fármacos anti – histamínicos H₂ indicados no tratamento sintomático do refluxo esofágico ou úlcera peptídica.

A ação farmacológica destes fármacos poderá estar comprometida nos fumadores, porque o tabaco prejudica a formação de vasos sanguíneos da mucosa gástrica por supressão da concentração de óxido nítrico e do fator de crescimento epidermal. Esta ação pode resultar em danos na mucosa gástrica, promovendo o desenvolvimento de úlcera, ou agravamento da úlcera pré-existente (Maity, Biswas, Roy, Banerjee, & Bandyopadhyay, 2003).

Relativamente à farmacocinética da cimetidina em particular, encontra-se comprometida nos fumadores porque a nicotina interfere com a excreção renal, possivelmente por competição no processo de secreção tubular (Bendayan, Kennedy, Frecker, & Sellers, 1993).

Desta forma, com a cessação tabágica espera-se que haja uma melhoria na resposta farmacológica dos anti-histamínicos H₂.

Antiepiléticos e anticonvulsivantes

O fenobarbital é um barbitúrico utilizado como antiepiléticos. Clinicamente pode ainda ser indicado como pré-anestésico (INFARMED, 2011).

Há estudos que apontam que, em animais injetados com nicotina e que simultaneamente estavam a ser medicamentos com fenobarbital, a clearance da nicotina estava aumentada. Isto poderá ocorrer por interação farmacocinética, dado que o fenobarbital induz a isoforma CYP2A6, que é responsável pela conversão da nicotina no seu principal metabolito, a cotinina. Assim, o fenobarbital acelera a metabolização da nicotina e os fumadores poderão sentir menos efeitos do tabaco, tendo necessidade de aumentar o seu consumo (Franken et al., 1996; Lee, Miksys, & Tyndale, 2006).

A lamotrigina também pertence à classe terapêutica dos antiepiléticos. Este fármaco é metabolizado no fígado por glucuronidação pela UGT1A4 ou UGT2B7. Porém, apesar desta via enzimática ser induzida pelo tabaco, estas duas isoformas não parecem estar induzidas. Assim as concentrações do fármaco no caso dos fumadores, não deverão sofrer alterações (Reinsberger, Dorn, & Krämer, 2008).

Insulina

A absorção da insulina encontra-se comprometida em fumadores, devido, à redução do fluxo sanguíneo, alterações vasculares e alterações do tecido adiposo que contribuem para alterações na absorção da insulina (Berlin, Lin, Lima, & Bertoni, 2012).

O tabaco está associado à diabetes tipo 2, porque a nicotina estimula a libertação de substâncias endógenas que causam resistência à insulina e diminui a secreção de insulina pelas células β dos ilhéus de Langerhans do pâncreas. O tabaco poderá causar apoptose dessas células e assim desenvolver diabetes (Liu et al., 2011).

A maioria da nicotina inalada é metabolizada em cotinina pela CYP2A6, e assim os fumadores com genótipo CYP2A6 lento que fumem mais de 20 cigarros por dia estão mais suscetíveis à saturação da via de inativação pela CYP, havendo acumulação de nicotina. Nestes indivíduos o efeito de primeira passagem pode estar reduzido, o que resulta em elevados níveis de procarcinogénios (Liu et al., 2011). Os procarcinogénios podem levar a uma inflamação do pâncreas e à apoptose das células secretoras de

insulina, o que pode levar a uma diminuição da secreção de insulina e por sua vez, um risco aumentando para diabetes tipo 2 (Franken et al., 1996; Koppiseti & Chandra, 2011).

Paracetamol

O paracetamol é indicado para o tratamento de dores ligeiras a moderadas, e controlo da pirexia.

Este fármaco é maioritariamente convertido em conjugados não tóxicos com ácido glucurónico e sulfatos pelos rins. Se estas vias estiverem saturadas, é metabolizado pelo citocromo P450, nomeadamente pela CYP1A2, CYP2E1 e CYP3A4, formando-se metabolitos tóxicos (figura 7) (Zevin & Benowitz, 1999; Schmidt & Dalhoff, 2003).

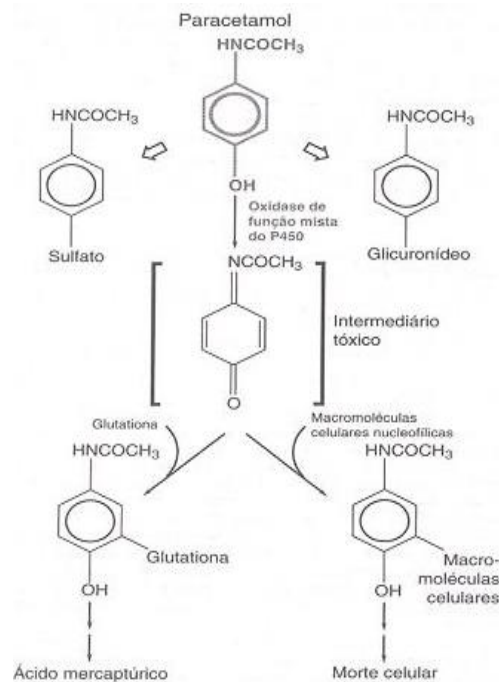


Figura 7 - Metabolização do paracetamol

Adaptado de Hardman & Limbird, 2005

O tabaco, pela presença dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, induz a CYP2E1 e UGT, e desta forma espera-se que a clearance do paracetamol estivesse alterada devido a uma interação farmacocinética. Contudo, segundo Schmidt & Dalhoff (2003), o efeito sobre a clearance deste fármaco não é clinicamente significativo.

Nas tabelas 1 e 2 encontra-se um resumo das interações farmacocinéticas e farmacodinâmicas anteriormente mencionadas.

Tabela 1 – Quadro resumo das interações do tabagismo com a terapêutica farmacológica, Parte 1

Fármacos	Interação Farmacocinética	Interação Farmacodinâmica
Heroína, Metadona e Morfina		Sinergismos entre os efeitos dos opióides e da nicotina
Pentazocina	Possível interação farmacocinética; Metabolismo está aumentado em 20%, contudo o mecanismo é desconhecido	
Codeína	Indução da UDP -glucuronosiltransferase pelos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos	
Antipsicóticos	Indução da CYP1A2 pelos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos	
Antidepressivos	Depende do antidepressivo; Fluoxamina - indução da CYP1A2 pelos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos Amitriplina, nortriplina e clomipramina - sem evidências de interação	
Ácido Acetilsalicílico		Dados controversos: Sinergismo e antagonismo entre o efeito do ácido acetilsalicílico e a nicotina
Heparina e Varfarina	Varfarina: indução da CYP1A2 pelos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos Heparina: tempo de semivida diminuído porém não se sabe o mecanismo	
Clopidogrel	Indução da CYP1A2 pelos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos	
Bloqueadores beta-adrenérgicos	Propranolol: indução da CYP1A2 e da glucuronidação pelos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos	Antagonismo entre os efeitos do tabaco e dos bloqueadores beta-adrenérgicos
Diuréticos		Antagonismo entre os efeitos do tabaco e dos diuréticos
Antiarrítmicos	Indução da CYP1A2 pelos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos	

Tabela 2 - Quadro resumo das interações do tabagismo com a terapêutica farmacológica, Parte 2

Fármacos	Interação Farmacocinética	Interação Farmacodinâmica
Erlotinib	Indução da CYP1A2 e CYP1A1 pelos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos	
Tegafur	Possível interação farmacocinética: indução da CYP1A2 pelos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e inibição da CYP2A6 pela nicotina	
Docetaxel	Interação na distribuição do fármaco por aumento da proteína $\alpha 1$ - ácido - glicoproteína	
Irinotecano	Indução da glucuronidação pelos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos	
Bendamustina	Indução da CYP1A2 pelos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos	
Tacrina	Indução da CYP1A2 pelos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos	
Cafeína	Indução da CYP1A2 pelos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos	Sinergismos entre os efeitos da cafeína e da nicotina
Teofilina	Indução da CYP1A2 pelos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos	
Contraceptivos hormonais orais	Indução do metabolismo dos estrogénios	
Corticosteróides	Mecanismo desconhecido	
Benzodiazepinas		Antagonismo entre o efeito das benzodiazepinas e da nicotina
Anti-histamínicos H ₂	Possível interação por competição entre cimetidina e nicotina no processo de secreção tubular	Antagonismo entre os efeitos do tabaco e dos anti-histamínicos H ₂
Antiepiléticos e anticonvulsionantes	Depende do fármaco; Fenobarbital induz a CYP2A6, que é responsável pela metabolização da nicotina	
Insulina	Redução da absorção da insulina	Resistência à insulina, e consequentemente diminuição da secreção de insulina
Paracetamol	Possível interação por indução da CYP2E1 e glucuronidação pelos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos	

3. Cessação tabágica

Em todo o mundo, cerca de 1 bilhão de adultos são fumadores. Deixar de fumar acarreta vários benefícios, como diminuição do ritmo cardíaco, diminuição de risco de enfarte do miocárdio, doença cardíaca coronária e cancro (Escobar-Chávez, Domínguez-Delgado, & Rodríguez-Cruz, 2011).

Por outro lado, durante a desabitação tabágica o sistema enzimático, por ausência de indução por parte dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, é sujeito a alterações que poderão ser relevantes para a eficácia terapêutica medicamentosa.

O tratamento da cessação tabágica inclui a terapêutica de primeira-linha, que é constituída pela terapêutica de substituição de nicotina e a bupropiona. A terapêutica de substituição de nicotina proporciona aos doentes nicotina, sem expor o organismo a substâncias carcinogénicas presentes no fumo do cigarro, ou seja, permite que o organismo obtenha a nicotina mas não pela via tradicional, mas por meio de fármacos com nicotina, diminuindo os sintomas derivados da privação (Escobar-Chávez et al., 2011).

Em Portugal, existem gomas de mascar, pastilhas para chupar e sistemas transdérmicos. As gomas para mascar podem ter 2 a 4 mg de nicotina e libertam quantidades controladas de nicotina durante 30 minutos. As pastilhas têm duas dosagens, de 1.5mg ou 2mg, e a quantidade libertada é superior em 25% à das gomas. Os sistemas transdérmicos libertam nicotina durante 24h ou 16h, e permitem uma libertação mais constante (Nunes et al., 2007; Casella et al., 2010).

Relativamente à terapêutica farmacológica de 1ª linha, a bupropiona pertence à categoria dos antidepressivos mas tem indicação *off-label* na cessação tabágica. O mecanismo de ação ainda não está totalmente esclarecido, mas sabe-se que inibe a recaptação de dopamina e noradrenalina (Casella et al., 2010).

A terapêutica de 2ª linha é constituída pela vareniclina, a nortriplina e a clonidina. Esta terapêutica pode ser feita conjuntamente com a terapêutica substituição de nicotina (Nunes et al., 2007; Casella et al., 2010).

3.1 Implicações clínicas da cessação tabágica

Com o início da cessação tabágica, devido à ausência dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, há alterações do metabolismo enzimático. A indução característica do tabaco sobre o citocromo P450 e da UDP-glucuronosiltransferase durante a cessação tabágica é invertida, e o metabolismo volta ao normal fazendo com que as concentrações séricas dos fármacos variem (Fankhauser, 2013; Lucas & Martin, 2013).

Assim, é importante avaliar os fármacos e os respectivos ajustes necessários nas doses, para evitar o desenvolvimento de efeitos adversos, ou perda da atividade farmacológica.

No caso particular da CYP1A2, nos primeiros 4 dias de cessação tabágica, a atividade desta isoforma está aumentada de 12% a 36% (Kroon, 2006). Neste caso, segundo Kroon (2006) e Fankhauser (2013), poderá ser necessário um ajuste nas doses dos fármacos com índice terapêutico estreito e que são substratos desta enzima, como, a clozapina, a olanzapina, o propranolol, a teofilina e a cafeína. Esse ajuste deve ser feito diariamente com uma diminuição de 10% da dose até ao quarto dia de cessação tabágica.

No caso da clozapina, a sobredosagem pode originar insuficiência cardíaca, letargia, alucinações ou convulsões, enquanto que a olanzapina poderá originar taquicardia, agitação, agressividade e sintomas extrapiramidais diversos. No caso da cafeína, o excesso de dose pode levar a palpitações, tremores e taquicardia.

As interações farmacocinéticas, para além de estarem dependentes da terapêutica medicamentosa concomitante, dependem também de outros fatores que podem interferir na eficácia farmacológica dos fármacos, como os fatores genéticos, a quantidade de cigarros fumados e a exposição ao fumo passivo.

Em relação ao número de cigarros, os fumadores que consomem mais de 30 cigarros por dia devem ser monitorizados por risco de variações significativas no metabolismo hepático, principalmente nos fumadores que têm prescrito fármacos com índice terapêutica estreito, e substratos da isoforma CYP1A2.

Por outro lado, as interações farmacodinâmicas, apesar de serem derivadas da ação da nicotina, julga-se que sejam pouco significativas no caso de os indivíduos estarem medicados com a terapêutica de substituição da nicotina. Isto porque as concentrações de nicotina alcançadas pela terapêutica de substituição de nicotina são inferiores (um terço a dois terços) das concentrações alcançadas com o cigarro (Kroon, 2006, 2007).

Contudo, os fármacos que têm a sua ação comprometida devido a interação farmacodinâmica com a nicotina, após o início da cessação tabágica poderão necessitar de um ajuste de dose. Como por exemplo, as benzodiazepinas que pelo facto de deixar de fumar, o antagonismo entre o efeito da nicotina e destes fármacos poderá diminuir, sendo necessário uma diminuição da dose para evitar sonolência (Kroon, 2006).

Outros dos métodos reportados como alternativa ao auxílio da desabituação tabágica são os cigarros eletrónicos. O cigarro eletrónico é um dispositivo de administração de nicotina recorrendo a uma bateria em vez da combustão típica do cigarro. Pelo facto de não induzirem as enzimas hepáticas, não há necessário de ajuste de doses de fármacos (Polosa et al., 2011; Caponnetto, Auditore, Russo, Cappello, & Polosa, 2013). Contudo não há indicações sobre possíveis interações farmacodinâmicas entre a nicotina proveniente deste método e os fármacos.

4. Conclusão

O tabaco estimula a liberação de neurotransmissores que melhoram o humor e a concentração. Porém o tabaco acarreta muitos efeitos nocivos para a saúde pela presença de substâncias como os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos e a nicotina, entre outros compostos.

Os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos são indutores da CYP1A2, CYP1A1, possivelmente da CYP2E1, e da enzima UDP-glucuronosiltransferase, que são importantes tanto na metabolização de fármacos como na ativação de substâncias carcinogênicas. Os fármacos substratos da enzima CYP1A2, como a cafeína, teofilina e antipsicóticos poderão necessitar de um ajuste de dose para prevenir diminuição da eficácia do tratamento.

A nicotina é responsável por interações farmacocinéticas, por inibição da CYP2A6 e por alterações na excreção de alguns fármacos. Por outro lado, a nicotina também é responsável por alterações na farmacodinâmica de determinados fármacos, nomeadamente as benzodiazepinas, insulina, bloqueadores beta-adrenérgicos, os bloqueadores dos canais de cálcio e os nitratos. No caso da medicação cardiovascular, as alterações na farmacodinâmica devem-se à ação da nicotina sobre o aparelho cardiovascular, porque a nicotina estimula a liberação de neurotransmissores como as catecolaminas que podem antagonizar os efeitos farmacológicos destes fármacos. As catecolaminas atuam também a nível do sistema nervoso central ativando-o, e desta forma, antagonizam o efeito farmacológico das benzodiazepinas. Em relação à insulina, o tabaco estimula a liberação de substâncias endógenas que causam resistência à insulina.

Com a cessação tabágica, as alterações metabólicas provenientes do cigarro deixam de exercer efeito no primeiro mês em que se deixa de fumar, e assim, é necessário um ajuste nas doses dos fármacos para prevenir complicações de saúde como sobredosagem dos fármacos. Dentro das interações farmacocinéticas, as provenientes da interação dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos com a CYP1A2 são as de maior impacto na saúde. Portanto a monitorização deve ser aconselhável principalmente para fármacos substratos desta isoforma do citocromo P450 e com margem terapêutica estreita.

Em suma, o tabaco é um fator importante a ter em consideração quando se faz uma terapêutica medicamentosa concomitante, de modo a prevenir toxicidade e eventuais efeitos adversos.

5. Bibliografia

Addy, N., & Levin, E. D. (2002). Nicotine interactions with haloperidol, clozapine and risperidone and working memory function in rats. *Neuropsychopharmacology*, 27(4), 534–541. doi:10.1016/S0893-133X(02)00327-5

Al Saabi, A., Allorge, D., Sauvage, F.-L., Tournel, G., Gaulier, J.-M., Marquet, P., & Picard, N. (2013). Involvement of UDP-glucuronosyltransferases UGT1A9 and UGT2B7 in ethanol glucuronidation, and interactions with common drugs of abuse. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*, 41(3), 568–74. doi:10.1124/dmd.112.047878

Bay-Richter, C., O’Callaghan, M., Mathur, N., O’Tuathaigh, C., Heery, D., Fone, K., ... Moran, P. (2013). D-Amphetamine and Antipsychotic Drug Effects on Latent Inhibition in Mice Lacking Dopamine D2 Receptors. *Neuropsychopharmacology*, 1–9. doi:10.1038/npp.2013.50

Bendayan, R., Kennedy, G., Frecker, R. C., & Sellers, E. M. (1993). Lack of effect of cimetidine on cigarette smoking. *European journal of clinical pharmacology*, 44(1), 51–5. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8436155>

Benowitz, N. L., Hukkanen, J., & Iii, P. J. (2009). Nicotine Psychopharmacology. (J. E. Henningfield, E. D. London, & S. Pogun, Eds.) *Handbook of Experimental Pharmacology*, 192(192), 1–29. doi:10.1007/978-3-540-69248-5

Berlin, I., Lin, S., Lima, J. a C., & Bertoni, A. G. (2012). Smoking Status and Metabolic Syndrome in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. A cross-sectional study. *Tobacco induced diseases*, 10(1), 1–8. doi:10.1186/1617-9625-10-9

Caponnetto, P., Auditore, R., Russo, C., Cappello, G. C., & Polosa, R. (2013). Impact of an electronic cigarette on smoking reduction and cessation in schizophrenic smokers: a prospective 12-month pilot study. *International journal of environmental research and public health*, 10(2), 446–61. doi:10.3390/ijerph10020446

Casella, G., Caponnetto, P., & Polosa, R. (2010). Therapeutic advances in the treatment of nicotine addiction: present and future. *Therapeutic advances in chronic disease*, 1(3), 95–106. doi:10.1177/2040622310374896

Corelli, R. L., & Hudmon, K. S. (2008). Tobacco Use and Dependence. In *Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs* (9th ed., pp. 149–177). doi:10.1016/B978-012373625-3.50007-3

Cunha, G. H., Jorge, A. C., Fonteles, M. M., Sousa, F. C. F., Viana, G. S. B., Maria, S., & Vasconcelos, M. (2007). Nicotina e tabagismo. *Pesquisa Médica*, 1(4), 1–10. Disponível em www.fisfar.ufc.br/pesmed

Elkader, A. K., Brands, B., Selby, P., & Sproule, B. A. (2009). Methadone-Nicotine Interactions in Methadone Maintenance Treatment Patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 29(3), 231.238.

Escobar-Chávez, J. J., Domínguez-Delgado, C. L., & Rodríguez-Cruz, I. M. (2011). Targeting nicotine addiction: the possibility of a therapeutic vaccine. *Dove Press Journal*, 5, 211–24. doi:10.2147/DDDT.S10033

Fankhauser, M. P. (2013). Drug interactions with tobacco smoke : Implications for patient care. *Current Psychiatry*, 12(1), 1–5. Disponível em [http://www.currentpsychiatry.com/index.php?id=22661&tx_ttnews\[tt_news\]=177424](http://www.currentpsychiatry.com/index.php?id=22661&tx_ttnews[tt_news]=177424)

Franken, R. A., Nitrini, G., Franken, M., Fonseca, A. J., Leite, J. C. T., & Paulo, S. (1996). Nicotina . Ações e Interações. *Arquiv Brasileiro Cardiologia*, 66(1), 371–373. Disponível em <http://publicacoes.cardiol.br/abc/1996/6606/default2.asp?artigo=/abc/1996/6606/6606009.pdf>

Golan, D. E., Jr., A. H. T., Armstrong, E. J., & Armstrong, A. W. (2009). *Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia* (2th ed., p. 914).

Guaderrama, M. M., Corwin, E. J., Kapelewski, C. H., & Klein, L. C. (2011). Sex differences in effects of cigarette smoking and 24-hr abstinence on plasma arginine vasopressin. *Addictive behaviors*, 36(11), 1106–1109. doi:10.1016/j.addbeh.2011.06.015

Guerra, M. P., Queirós, C., Torres, S., Veira, F., Branco, C., & Garrett, S. A. (2008). O consumo de tabaco numa instituição universitária: Prevalência e características do fumador. *Análise Psicológica*, 2, 209–226.

Hamilton, M., Wolf, J. L., Rusk, J., Beard, S. E., Clark, G. M., Witt, K., & Cagnoni, P. J. (2006). Effects of smoking on the pharmacokinetics of erlotinib. *Clinical cancer research*, 12(7), 2166–2171. doi:10.1158/1078-0432.CCR-05-2235

Hardman, J. G., & Limbird, L. E. (2005). *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*. (J. G. Hardman & L. E. Limbird, Eds.) (10th ed., p. 914). Mc Graw Hill.

Higashi, E., Nakajima, M., Katoh, M., Tokudome, S., & Yokoi, T. (2007). Inhibitory Effects of Neurotransmitters and Steroids on Human CYP2A6. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 35(4), 508–514. doi:10.1124/dmd.106.014084.CYP2A6

Hochholzer, W., Trenk, D., Mega, J. L., Morath, T., Contant, C. F., Guo, J., ... Schömig, A. (2011). Impact of smoking on antiplatelet effect of clopidogrel and prasugrel after loading dose and on maintenance therapy. *American Heart Journal*, 162(3), 518–526.e5. doi:10.1016/j.ahj.2011.06.005

Howard, L. A., Micu, A. L., Sellers, E. M., & Tyndale, R. F. (2001). Low doses of nicotine and ethanol induce CYP2E1 and chlorzoxazone metabolism in rat liver. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 299(2), 542–50. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11602665>

Hukkanen, J., Jacob III, P., & Benowitz, N. L. (2005). Metabolism and Disposition Kinetics of Nicotine. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 57(1), 79–115. doi:10.1124/pr.57.1.3.79

INFARMED. (2011). *Prontuário Terapêutico*. (INFARMED/Ministério de Saúde, Ed.) (10th ed., p. 718).

Kim, K.-H., Jahan, S. A., Kabir, E., & Brown, R. J. C. (2013). A review of airborne polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and their human health effects. *Environment international*, 60, 71–80. doi:10.1016/j.envint.2013.07.019

Koppiseti, V. S., & Chandra, N. (2011). Influence of Alcohol and Smoking on Drug Action: A Step for better utilization of drugs. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 3(1), 242–248. Disponível em www.jocpr.com

Kroon, L. A. (2006). Drug interactions and smoking: raising awareness for acute and critical care providers. *Critical Care Nursing Clinics of North America*, 18(1), 53–62. doi:10.1016/j.ccell.2005.11.007

Kroon, L. A. (2007). Drug interactions with smoking. *American journal of health-system pharmacy*, 64(18), 1917–1921. doi:10.2146/ajhp060414

Larcombe, T. (2011). Nicotine Replacement Therapy Policy For Inpatient Mental Health Units. In *Medicines Code* (pp. 1–17), (Cap. 28). Disponível em <http://www.bournemouthandpoole.nhs.uk/WS-Pan-Dorset/Downloads/NHS-Dorset/Policies/MedicinesCode/Chapter%2028-%20Nicotine%20replacement%20therapy%20V3.pdf>

Lea, R. A. N. Z. M. J., Roberts, R. L., Green, M. R., & Kennedy, M. A. (2008). Allele frequency differences of cytochrome P450 polymorphisms in a sample of New Zealand Māori Rod. *The New Zealand Medical Journal*, 121(1272), 33–37.

Lee, A. M., Miksys, S., & Tyndale, R. F. (2006). Phenobarbital increases monkey in vivo nicotine disposition and induces liver and brain CYP2B6 protein. *British journal of pharmacology*, (148), 786–794. doi:10.1038/sj.bjp.0706787

Levin, E. D., & Rezvani, A. H. (2007). Nicotinic interactions with antipsychotic drugs, models of schizophrenia and impacts on cognitive function. *Biochemical pharmacology*, 74(8), 1182–91. doi:10.1016/j.bcp.2007.07.019

Li, X., Li, J.-X., & France, C. P. (2010). Interactions between morphine, scopolamine and nicotine: schedule-controlled responding in rats. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 96(1), 91–5. doi:10.1016/j.pbb.2010.04.011

Liu, S., Zhou, W., Zhang, J., Wang, Q., Xu, J., & Gui, D. (2011). Differences in cigarette smoking behaviors among heroin inhalers versus heroin injectors. *Nicotine & tobacco research*, 13(11), 1023–8. doi:10.1093/ntr/ntr115

Liu, T., Chen, W.-Q., David, S. P., Tyndale, R. F., Wang, H., Chen, Y.-M., ... Ling, W.-H. (2011). Interaction between heavy smoking and CYP2A6 genotypes on

type 2 diabetes and its possible pathways. *European journal of endocrinology*, 165(6), 961–967. doi:10.1530/EJE-11-0596

Lowe, E. J., & Ackman, M. L. (2010). Impact of tobacco smoking cessation on stable clozapine or olanzapine treatment. *The Annals of pharmacotherapy*, 44(4), 727–32. doi:10.1345/aph.1M398

Lucas, C., & Martin, J. (2013). Smoking and drug interactions. *Australian Prescriber*, 36(3), 102–104. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22724322>

Maity, P., Biswas, K., Roy, S., Banerjee, R. K., & Bandyopadhyay, U. (2003). Smoking and the pathogenesis of gastroduodenal ulcer-recent mechanistic update. *Molecular and cellular biochemistry*, 253(1-2), 329–38. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14619984>

Marcolin, M. A., Cantarelli, M. D. G., & Junior, M. G. (2004). Interações farmacológicas entre medicações clínicas e psiquiátricas. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 31(51), 70–81. Disponível em <http://www.scielo.br/pdf/rpc/v31n2/a03v31n2.pdf>

Mendelsohn, C. (2012). Smoking and depression-a review. *Australian family physician*, 41(5), 304–7. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22558621>

Mozayani, A., & Raymon, L. (2012). *Handbook of Drug Interactions: A Clinical and Forensic Guide*. (A. Mozayani & L. Raymon, Eds.) (2nd ed., p. 822). Humana Press. doi:10.1007/978-1-61779-222-9

Norma da Direção - Geral de Saúde. (2011). Abordagem e controlo da asma. Portugal. Norma nº 016 /2011

Nunes, E., Candeias, A., Mendes, B., Pardal, C., Fonseca, J., Oliveira, L., & Rebelo, L. (2007). Cessação Tabágica: Programa - tipo de actuação. *Direcção-Geral da Saúde/Gradiva*, 1–88.

Pajusco, B., Chiamulera, C., Quaglio, G., Moro, L., Casari, R., Amen, G., ... Lugoboni, F. (2012). Tobacco addiction and smoking status in heroin addicts under methadone vs. buprenorphine therapy. *International journal of environmental research and public health*, 9(3), 932–42. doi:10.3390/ijerph9030932

Park, B. K., Kitteringham, N. R., Pirmohamed, M., & Tucker, G. T. (1996). Relevance of induction of human drug-metabolizing enzymes: pharmacological and toxicological implications. *British journal of clinical pharmacology*, 41(6), 477–91. Disponível em <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2042620&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

Park, K. W., Park, J. J., Jeon, K.-H., Kang, S.-H., Oh, I.-Y., Yang, H.-M., ... Kim, H.-S. (2011). Enhanced clopidogrel responsiveness in smokers: smokers' paradox is dependent on cytochrome P450 CYP1A2 status. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 31(3), 665–71. doi:10.1161/ATVBAHA.110.217182

Petros, W. P., Younis, I. R., Ford, J. N., & Weed, S. A. (2012). Effects of Tobacco Smoking and Nicotine on Cancer Treatment. *Reviews Of Therapeutics*, 32(10), 920–931.

Planeta, C. S., & Cruz, F. C. (2005). Bases neurofisiológicas da dependência do tabaco. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 32(12), 251–258.

Plowchalk, D. R., & Rowland Yeo, K. (2012). Prediction of drug clearance in a smoking population: modeling the impact of variable cigarette consumption on the induction of CYP1A2. *European journal of clinical pharmacology*, 68(6), 951–60. doi:10.1007/s00228-011-1189-y

Polosa, R., Caponnetto, P., Morjaria, J. B., Papale, G., Campagna, D., & Russo, C. (2011). Effect of an electronic nicotine delivery device (e-Cigarette) on smoking reduction and cessation: a prospective 6-month pilot study. *BMC pregnancy and childbirth*, 11(786), 12. doi:10.1186/1471-2458-11-786

Pratt, L. a, & Brody, D. J. (2010). Depression and smoking in the U.S. household population aged 20 and over, 2005-2008. *NCHS data brief*, 127(34), 1–8. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20604991>

Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., Flower, R. J., & Henderson, G. (2012). *Rang & Dale Farmacologia* (5th ed., p. 914). Elsevier.

Raval, A. P., Dave, K. R., Saul, I., Gonzalez, G. J., & Diaz, F. (2012). Synergistic inhibitory effect of nicotine plus oral contraceptive on mitochondrial complex-IV is mediated by estrogen receptor- β in female rats. *Journal of neurochemistry*, 121(1), 157–67. doi:10.1111/j.1471-4159.2012.07661.x

Reinsberger, C., Dorn, T., & Krämer, G. (2008). Smoking reduces serum levels of lamotrigine. *Seizure*, 17(7), 651–3. doi:10.1016/j.seizure.2008.05.009

Rezvani, A. H., Caldwell, D. P., & Levin, E. D. (2006). Chronic nicotine interactions with clozapine and risperidone and attentional function in rats. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 30(2), 190–7. doi:10.1016/j.pnpbp.2005.10.017

Rohsenow, D. J., Tidey, J. W., Miranda, R., McGeary, J. E., Swift, R. M., Hutchison, K. E., ... Monti, P. M. (2008). Olanzapine reduces urge to smoke and nicotine withdrawal symptoms in community smokers. *Experimental and clinical psychopharmacology*, 16(3), 215–22. doi:10.1037/1064-1297.16.3.215

Rosemberg, J., Rosemberg, A. M. A., & Moraes, M. A. (2003). *Nicotina Droga Universal* (p. 178). Centro de Vigilância Epidemiológica. São Paulo, Brasil. Disponível em ftp://ftp.cve.saude.sp.gov.br/doc_tec/cronicas/nicotina.pdf

Salamone, F., & Zhou, M. (2000). Aberrations in Nicotinic Acetylcholine Receptor Structure , Function , and Expression: Implications in Disease. *McGill Journal of Medicine*, 5(2), 90–97. Disponível em <http://www.medicine.mcgill.ca/mjm/v05n02/v05p090/v05p090.pdf>

Sandson, N. B. (2003). *Drug Interactions Casebook The Cytochrome P450 System and Beyond* (pp. 1–155). American Psychiatric Publishing, Inc.

Schmidt, L. E., & Dalhoff, K. (2003). The impact of current tobacco use on the outcome of paracetamol poisoning. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, (18), 979–985. doi:10.1046/j.0269-2813.2003.01789.x

Smoking Cessation Leadership Center (2013). *Drug Interactions With Tobacco Smoke*. Disponível em <http://smokingcessationleadership.ucsf.edu>

Sobel, B.-F. X., Sigmon, S. C., & Griffiths, R. R. (2004). Transdermal nicotine maintenance attenuates the subjective and reinforcing effects of intravenous nicotine, but not cocaine or caffeine, in cigarette-smoking stimulant abusers. *Neuropsychopharmacology*, 29(5), 991–1003. doi:10.1038/sj.npp.1300415

Sotto-Mayor, R. (2006). Cancro do pulmão na mulher : Uma entidade diferente ? *Revista portuguesa de pneumologia*, XII, 545–561. Disponível em <http://www.elsevier.pt>

Spiga, R., Schmitz, J., & Day, J. (1998). Effects of nicotine on methadone self-administration in humans. *Drug and alcohol dependence*, 50(2), 157–65. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9649967>

Takiguchi, M., Darwish, W. S., Ikenaka, Y., Ohno, M., & Ishizuka, M. (2010). Metabolic activation of heterocyclic amines and expression of CYP1A1 in the tongue. *Toxicological sciences*, 116(1), 79–91. doi:10.1093/toxsci/kfq087

Talka, R., Salminen, O., Whiteaker, P., Lukas, R. J., & Tuominen, R. K. (2013). Nicotine-morphine interactions at $\alpha 4\beta 2$, $\alpha 7$ and $\alpha 3^*$ nicotinic acetylcholine receptors. *European journal of pharmacology*, 701(1-3), 57–64. doi:10.1016/j.ejphar.2013.01.005

The Medicines Information Team. (2007). *Smoking and drug interactions* (Vol. 128). Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22724322>

Vacchino, M. N., Velurtas, S. M., Salinas, G. P., & Garcialoredo, H. H. (2006). Determinación de cotinina y exposición a tabaco Cotinine detection and tobacco smoke exposure. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 40(2), 181–186. Disponível em http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s0325-29572006000200004

Walsh, A. a, Szklarz, G. D., & Scott, E. E. (2013). Human cytochrome P450 1A1 structure and utility in understanding drug and xenobiotic metabolism. *The Journal of biological chemistry*, 288(18), 12932–43. doi:10.1074/jbc.M113.452953

Zarrindast, M.-R., Faraji, N., Rostami, P., Sahraei, H., & Ghoshouni, H. (2003). Cross-tolerance between morphine- and nicotine-induced conditioned place preference in mice. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 74, 363–369.

Zevin, S., & Benowitz, N. L. (1999). Drug Interactions with Tobacco Smoking. An Update. *Clinical Pharmacokinetics*, 36(6), 425–438. doi:10.2165/00003088-199936060-00004

Zirakzadeh, A., Shuman, C., Stauter, E., Hays, J. T., & Ebbert, J. O. (2013). Cigarette Smoking in Methadone Maintained Patients: An Up-to-Date Review. *Current Drug Abuse Reviews*, 6(1), 77–84. doi:10.2174/1874473711306010009