

## Nicotina. Ações e Interações

Roberto A. Franken, Gustavo Nitrini, Marcelo Franken, Alfredo J. Fonseca, Julia C. T. Leite  
São Paulo, SP

Nicotina, droga psicotrópica de uso comum através do cigarro, tem sua farmacologia e interação com outros fármacos pouco conhecida e menos ainda divulgada. Segundo Justo<sup>1</sup>, o potencial do uso do cigarro em interferir com a ação de fármacos é significante.

A nicotina, isolada, em 1828, da folha do tabaco por Posselt e Reiman, faz parte da fumaça do cigarro, como um dos seus 4.000 componentes, e é o mais estudado entre todos<sup>2-4</sup>.

As ações farmacológicas da nicotina são em geral imprevisíveis, pois se fazem, ao mesmo tempo, sobre vários sistemas efetores, com ações estimulantes e depressoras sequenciais e dose dependentes. Estas diferentes ações farmacológicas interagem no mecanismo de atuação de vários fármacos, fato este pouco discutido na literatura, apesar do largo uso do cigarro em pacientes sob tratamento, com diferentes medicamentos, para males em clínica médica, em geral e, em cardiologia, em particular. Cabe ao médico estar atento para a eventualidade da modificação de ação dos medicamentos com a suspensão do uso do cigarro.

As ações da nicotina se fazem fundamentalmente através do sistema nervoso autônomo. A nicotina se liga a receptores colinérgicos nos gânglios autônomos, na medula adrenal, na junção neuromuscular e no sistema nervoso central. Ocorre uma resposta bifásica, em geral com estímulo colinérgico inicial, seguido de antagonismo dependendo das doses empregadas. Pequenas doses de nicotina agem nos gânglios do sistema nervoso autônomo, inicialmente como estímulo a neurotransmissão e, subsequente, como depressor<sup>4</sup>. O uso de altas doses de nicotina tem rápido efeito estimulante seguido de efeito depressor duradouro.

Sobre o sistema nervoso central, a nicotina age através de várias vias neuroquímicas e diferentes receptores. Libera acetilcolina, noradrenalina, vasopressina e beta endorfinas. Inibe a liberação de substância P e hormônio estimulante alfa melanocítico. Os efeitos sobre a serotonina dependem da via de administração e do local do cérebro estudado.

A nicotina, à semelhança de outras drogas que causam dependência, ativa o sistema dopaminérgico mesolímbico.

Essas ações aumentam o estado de atenção e sensação de bem estar, aumentam a capacidade de memória e provocam dependência. Observam-se ainda tremores das extremidades e, em doses maiores, até convulsão<sup>5</sup>. O efeito emético se faz sobre a medula oblonga<sup>6</sup>.

O fumante ajusta seu comportamento de fumo, com o objetivo de regular a concentração plasmática de nicotina, de acordo com suas necessidades. Benowitz<sup>7</sup> observou que o uso de cigarros com baixos teores aumenta o número de cigarros fumados.

Sobre o sistema cardiovascular, a ação se faz fundamentalmente através do estímulo adrenérgico. Receptores colinérgicos nicotínicos ativam gânglios autonômicos com subsequente liberação de noradrenalina pós ganglionar e adrenalina da medula supra-renal<sup>4</sup>. Observam-se, como efeito clínico, taquicardia e hipertensão arterial<sup>8</sup>. Aronow e col<sup>9</sup> constataram aumento da frequência cardíaca em fumantes que fumavam cigarro com nicotina mas não naqueles que usavam cigarro sem nicotina. A nicotina provoca ainda vasoconstrição periférica com redução da temperatura cutânea e aumento da resistência periférica<sup>10</sup>.

Sobre o aparelho digestivo a ação estimulante se faz através do parassimpático aumentando a motilidade intestinal.

A nicotina age sobre o sistema enzimático hepático e intestinal estimulando sua ação e aumentando a velocidade de metabolização de fármacos exógenos e produtos endógenos<sup>6-11</sup>. Estimula ainda a liberação de prolactina, hormônio de crescimento, vasopressina, betaendorfinas, cortisol, e hormônio adreno corticotrópico (ACTH)<sup>12,13</sup>.

É metabolizada primariamente pelo fígado e, parcialmente, eliminada *in natura* pelo rim. O principal metabólito é a cotinina excretada pelo rim.

Devido às diferentes ações farmacológicas, a nicotina circulante administrada através do hábito de fumar ou dos adesivos e gomas de mascar contendo nicotina, interage com uma série de medicamentos, modificando sua ação ou exigindo maiores doses para sua ação plena. Por outro o fato de abandonar o hábito de fumar pode exigir adequação das doses dos fármacos.

**Benzodiazepínicos** - Grandes fumantes experimentam menor ação tranquilizadora com o uso de benzodiazepínicos, quando comparados com não fumantes<sup>14</sup>. Estudos indicaram maior metabolização hepática dos diazepínicos em fumantes, devido o estímulo das enzimas microsomais induzido pela nicotina<sup>15</sup>. Ochs e col<sup>16</sup>, por outro lado, admitem que esta depressão na ação do tranquilizante não se deve a maior clearance dos diazepínicos, mas sim a

ação estimulante da nicotina sobre o sistema nervoso central, contrabalançando a ação farmacológica dos diazepínicos. São, portanto, conflitantes os dados em relação ao aumento do metabolismo dos diazepínicos em fumantes, não sendo esta, provavelmente, a causa exclusiva da menor resposta do tranqüilizante em fumantes. Fatos semelhantes foram descritos para clorpromazina, imipramina, haloperidol, e outras drogas de uso em psiquiatria<sup>17</sup>.

**Analgésicos** - Fumantes apresentam menor tolerância à dor<sup>18</sup>, exigindo maiores doses de codeína meperidina, morfina<sup>19</sup> e propoxifeno<sup>20</sup> para aliviá-la.

**Insulina** - Em relação aos diabéticos insulino dependentes, admite-se que a vasoconstrição cutânea induzida pela nicotina, diminua e/ou retarde a absorção da insulina, exigindo maiores doses em fumantes e diminuição das doses com a suspensão do cigarro<sup>21</sup>. A nicotina, ainda por sua ação sobre a secreção de cortisol e hormônio do crescimento, ambos hiperglicemiantes, poderia se contrapor a ação da insulina. Estes fatos, se bem que farmacologicamente corretos, são ainda controversos em relação a sua importância clínica<sup>22</sup>.

**Inibidores dos receptores H2** - O hábito de fumar reverte a inibição noturna da secreção gástrica induzida pelos inibidores dos receptores H2, cimetidina e ranitidina. Está pois contra-indicado o uso de cigarro à noite neste grupo de pacientes<sup>23</sup>.

## Fármacos aplicados em doenças cardiovasculares

Em fumantes, o efeito de medicamentos vasodilatores (bloqueadores dos canais de cálcio e nitratos) é deprimido devido aos maiores níveis de aminas circulantes e aumento da resistência periférica<sup>24,25</sup>.

A interação de nicotina com betabloqueadores foi estudada por Frankl e Soloff<sup>26</sup>, que descreveram que a inalação da fumaça de cigarro em pacientes em uso de propranolol aumentava a pressão arterial significativamente mais, que naqueles sem beta bloqueador. O efeito se deve a ação das catecolaminas sobre os alfa receptores sem oposição dos receptores beta que se encontram bloqueados. Há, portanto, a possibilidade de que a nicotina interfira com a ação hipotensora dos betabloqueadores em alguns pacientes<sup>27</sup>. Não há interferência da nicotina com a farmacocinética dos betabloqueadores.

Em relação ao uso de diuréticos, é demonstrado que o hábito de fumar diminui a diurese por ação mediada pela nicotina, que aumenta os níveis de hormônio antidiurético. Estudos em humanos sobre a ação da furosemide, em fumantes eventuais, constataram menor diurese. Este achado não se repete em fumantes crônicos, e se deve provavelmente à tolerância, neste grupo, da ação da nicotina sobre o hormônio antidiurético<sup>28</sup>.

Estudos sobre a interferência da nicotina sobre o metabolismo hepático da teofilina, indicaram diminuição da sua vida média em fumantes<sup>29-31</sup> concluindo que fumantes necessitam de doses maiores de teofilina em relação a não

fumantes.

Sylvén e col<sup>32</sup> descreveram maior atividade álgica e de bloqueio AV da adenosina quando associados a nicotina. Vários mecanismos farmacológicos podem estar envolvidos, a ação sobre o nó AV provavelmente se faz pela ação vagotônica da nicotina. Em relação aos anticoagulantes, não se constatou até agora, modificação do tempo de protrombina com ou sem o uso de cigarro apesar da descrita interação farmacocinética com o warfarin<sup>33</sup>. Davis e col<sup>34</sup> observaram, relacionado aos medicamentos antiplaquetários, que dipiridamol isoladamente, ou associado a aspirina, foi ineficaz em prevenir a ativação plaquetária e as alterações endoteliais, induzidas pelo fumo. É provável que isto se deva ao aumento das catecolaminas circulantes após o ato de fumar<sup>35</sup>. Esta ação está relacionada com a nicotina inalada<sup>36</sup>. Os níveis de beta-tromboglobulina e fator plaquetário 4 estavam diretamente relacionados com os níveis de nicotina circulante.

Williams e Tempelhof<sup>37</sup> chamaram atenção para o risco do uso de adesivos de nicotina em período pré-anestésico, pelo risco da somação da atividade simpática induzida pela nicotina associado ao estresse cirúrgico, provocar espasmo coronariano.

Smits e col<sup>38</sup> discutiram a interação sobre o aparelho cardiovascular, entre a cafeína e a nicotina, associação habitual na vida social atual. Ambas as drogas são estimulantes simpaticoadrenais. A ação da cafeína se faz inibindo a fosfodiesterase adicionando aumento do AMPcíclico intracelular. Os autores concluem que, na realidade, não ocorre interação, mas sim, somação em relação a taquicardia e hipertensão do indivíduo em repouso. Quando sob estresse, a associação não leva a resposta mais expressiva que o uso das drogas de forma isolada.

Cabe discutir, de modo genérico, a eventual interferência do hábito de fumar e, por conseguinte, da nicotina no tratamento de várias entidades em cardiologia. Baseado na ação farmacológica da nicotina pode-se conjecturar sobre a interferência do hábito de fumar no tratamento da hipertensão arterial, insuficiência coronária, arritmias e dislipidemia.

A ação da nicotina sobre o sistema nervoso simpático, conforme descrito anteriormente, promove aumento da pressão arterial, da frequência cardíaca e da resistência arteriolar sistêmica. Considera-se, entretanto, que ocorra tolerância em relação a estas ações em fumantes crônicos.

Os estudos da ação hipotensora de diferentes medicamentos não analisam subgrupos de fumantes contra não fumantes, cabendo, portanto, iniciativa de protocolos com este objetivo para que se possa confirmar ou não, acertivas que poderiam ser corretas, apenas sob aspecto farmacológico, mas sem importância clínica. A mesma observação vale para o uso de vasodilatores e o tratamento da insuficiência coronária, em particular, e insuficiência vascular arterial, de modo geral.

A nicotina, através de sua ação adrenérgica<sup>4,5</sup>, predis põe a arritmias do tipo extra-sístoles, comprometendo a ação antiarrítmica dos fármacos usados.

Demonstrou-se em macacos, que a nicotina aumenta os níveis de colesterol e LDL colesterol<sup>39</sup>. Portanto, a ação hipercolesterolemizante da nicotina, além da sua suposta interferência com o metabolismo hepático dos medicamentos hipolipemiantes, deve interferir com o resultado do tratamento em pacientes fumantes e deslipidêmicos.

Se de um lado a nicotina interfere com o metabolismo e ação farmacológica de medicamentos, do outro lado, várias situações interferem com o metabolismo da nicotina, aumentando ou diminuindo sua vida média e justificando, deste modo, o uso maior do cigarro em diferentes situações<sup>40</sup>. Idade, sexo, aspectos genéticos, função renal e hepática, via de administração e gravidez estão relacionados com o metabolismo da nicotina e alguns fármacos foram testados em relação ao mesmo. Fenobarbital aumenta a metabolização hepática da nicotina em cotinina. Por outro lado, a ação competitiva na metabolização hepática entre a nicotina e os antagonista dos receptores H2, diminuem o clearance de

nicotina e cotinina, mantendo níveis sanguíneos durante tempo mais prolongado<sup>41</sup>. O etanol, de uso freqüente em associação com a nicotina, induz à diminuição de seus níveis plasmáticos, explicando o uso maior de cigarro associado ao álcool.

Acreditamos que a interação de medicamentos com a nicotina deverá assumir papel cada vez mais importante com a aquisição e divulgação dos conhecimentos das ações farmacológicas da nicotina. Estudos experimentais em animais e humanos, tanto em fumantes crônicos quanto naqueles que abandonaram o vício, deverão nos indicar as modificações nas dosagens terapêuticas em diferentes situações patológicas.

### Agradecimentos

Ao Laboratório Biosintética pela colaboração na instalação do Grupo de Estudos de Abstinência Nicotínica da Santa Casa de São Paulo.

### Referências

1. Justo WJ - Influence of cigarette smoking on drug metabolism in man. *Drug Metab Rev* 1979; 9: 221-36.
2. Benowitz NL - Cigarette smoking and nicotine addiction. *Med Clin North Am* 1992; 76: 415-37.
3. Fiore MC - Trends in cigarette smoking in the United States. The epidemiology of tobacco use. *Med Clin North Am* 1992; 76: 289-303.
4. Franken RA, Martinez EE, Sasso SW - Histoquímica da fibra muscular cardíaca de ratos jovens e senis sob a influência da nicotina. *Arq Bras Cardiol* 1980; 34: 289-93.
5. Franken RA - Observação pessoal experimental em ratos
6. Taylor P - Drogas que atuam na junção neuromuscular e gânglios autônomos. In: Goodman AG, Gilman - *As Bases Farmacológicas da Terapêutica*, 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991; 109-122.
7. Benowitz NL - Pharmacodynamics of nicotine, implication for rational treatment of nicotine addiction. *Br J Addict* 1991; 86: 495-9.
8. Franken RA, Martinez EE, Sasso SW et al - Ultraestrutura da fibra muscular cardíaca de ratos jovens e senis sob a influência da nicotina. *Arq Bras Cardiol* 1991; 36: 171-9.
9. Aronow WS, Dendiger J, Rokaw SN - Heart rate and carbon monoxide level after smoking high, low and no nicotine cigarettes. A study in male patients with angina pectoris. *Ann Intern Med* 1971; 74: 697-702.
10. Benowitz NL - Clinical pharmacology of nicotine. *Ann Rev Med* 1986; 37: 21-32.
11. Cardoni AA - Psychopharmacology of nicotine. Implication for pharmacotherapy in psychiatry. *Connect Med* 1993; 57: 15-17.
12. Seyler Jr LE, Pomerleau OF, Fertig JB et al - Pituitary hormones response to cigarette smoking. *Pharmacol Biochem Behav* 1986; 24: 159-62.
13. Wilkins JN, Carlson HE, van Vunakis H et al - Nicotine from cigarette smoking increases circulating levels of cortisol, growth hormone and prolactin in male chronic smokers. *Pharmacology* 1982; 78: 305-8.
14. Jick H, Slone D, Shapiro S et al - Clinical depression of the central nervous system due to diazepam and chlordiazepoxide in relation to cigarette smoking and age. *N Engl J Med* 1973; 288: 270-80.
15. Norman TR, Fulton A, Burrows GD et al - Pharmacokinetics of N-desmethyldiazepam after a single oral dose of clorazepate the effect of smoking. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 21: 229-33.
16. Ochs HR, Greenblatt DJ, Knuchel M - Kinetics of diazepam, midazolam and lorazepam in cigarette smokers. *Chest* 1985; 87: 223-6.
17. Hughes JR - Possible effects of smoke-free inpatient units on psychiatric diagnosis and treatment. *J Clin Psychiatry* 1993; 54: 109-114.
18. Seltzer CC, Friedman GD, Seigelaub AB et al - Smoking habits and pain tolerance. *Arch Environ Health* 1974; 29: 170-2.
19. Mather LE, Tucker GT, Phlug AE et al - Meperidine kinetics in man: intravenous injection in surgical patient and volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1975; 17: 21-30.
20. Boston Collaborative Drug Surveillance Program - Decreased clinical efficacy of propoxyphene in cigarette smokers. *Clin Pharmacol Ther* 1973; 14: 259-63.
21. Mulhauser I - Smoking and diabetes. *Diabetic Med* 1990; 7: 10-15.
22. Helves E, Jerninem H, Koivisto VA - Smoking and insulin sensitivity in type I diabetic patient. *Metabolism* 1986; 35: 874-7.
23. Boyd EJS, Wilson JA, Wormsley KG - Smoking impairs therapeutic gastric inhibition. *Lancet* 1983; 15: 95-7.
24. Bargeron Jr LM, Ehmke D, ConlulobF et al - Effect of cigarette smoking on coronary blood flow and myocardial metabolism. *Circulation* 1957; 15: 251-7.
25. Bellet S, West JW, Muller OF et al - Effect of nicotine on the coronary blood flow and related circulatory parameters. Correlative study in normal dogs and dogs with coronary insufficiency. *Circ Res* 1962; 10: 27-34.
26. Frankl WS, Sollof LA - The hemodynamic effects of propranolol hydrochloride after smoking. *Am J Med Sci* 1967; 254: 623-8.
27. Miller LG - Choice of betablockers in hypertensive patients who smoke. *Clin Pharm* 1987; 6: 924-5.
28. Vapaatalo P, Neuvonen PJ, Tissari A et al - Effect of cigarette smoking on diuresis induced by furosemide. *Ann Clin Res* 1971; 3: 159-64.
29. Cussack B, Kelly JG, Lavan J et al - Theophylline kinetics in relation to age: the importance of smoking. *Br J Clin Pharmacol* 1980; 10: 109-14.
30. Gomita Y, Eto K, Furuno K et al - Effects of exposure to standard- and nicotine-reduced cigarette smoke on pharmacokinetics of theophylline and cimetidine in rats. *J Pharm Sci* 1992; 81: 1132-5.
31. Vesta RE, Cusack BJ, Mercer GD et al - Aging and drug interaction. I - Effect of cimetidine and smoking on the oxidation of theophylline and cortisol in healthy men. *J Pharmacol Exp Ther* 1987; 241: 488-500.
32. Sylvén C, Beermann B, Kaijser L et al - Nicotine enhances angina pectoris-like chest pain and atrioventricular blockade provoked by intravenous bolus of adenosine in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16: 962-5.
33. Bachmann K, Shapiro R, Fulton R et al - Smoking and warfarin disposition. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 25: 309-15.
34. Davis JW, Hartman CR, Shelton L - A trial of dipyridamole and aspirin in the prevention of smoking-induced changes in platelets and endothelium in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1450-4.
35. Cryer PE, Haymond MW, Santiago JV et al - Norepinephrine and epinephrine release and adrenergic mediation of smoking associated hemodynamic and metabolic events. *N Engl J Med* 1976; 295: 573-7.
36. Renaud S, Blache D, Dumont E et al - Platelet function after cigarette smoking in relation to nicotine and carbon monoxide. *Clin Pharmacol Ther* 1984; 36: 389-95.
37. Williams LE, Tempelhoff R - Transdermal nicotine patch and general anesthesia. *Anesth Analg* 1993; 76: 907-10.
38. Smits P, Temme L, Thien T - The cardiovascular interaction between caffeine and nicotine in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 399-407.
39. Hojnacki J, Mulligan J, Cluette-Brown J et al - Oral nicotine impairs clearance of plasma low density lipoproteins. *Proc Soc Exp Biol Med* 1986; 182: 414-18.
40. Seaton MJ, Vesell ES - Variables affecting nicotine metabolism. *Pharmacol Ther* 1994; 60: 461-500.
41. Bendayan R, Sullivan JT, Shaw C et al - Effect of cimetidine and ranitidine on the hepatic and renal elimination of nicotine in humans. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38: 165-9.