

# INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

## SEIZI OGA (USP)

**A**s interações medicamentosas resultam do uso concomitante de dois ou mais medicamentos, ou de um medicamento contendo vários fármacos. A prescrição de vários medicamentos, quando efetuada de forma cega e aleatória, é chamada terapêutica do tiro de espingarda que usa vários chumbos, na tentativa de, com pelo menos um, acertar o alvo. Contudo, a polifarmácia, quando bem programada, constitui a chamada terapêutica personalizada, sob medida de acordo com a necessidade de cada paciente.

As interações podem propiciar a terapêutica, potenciando os efeitos dos fármacos e reduzindo seus efeitos colaterais. A interação é útil também para antagonizar os agentes tóxicos. Entretanto, a combinação de dois ou mais fármacos pode ocasionar redução da eficácia terapêutica e exacerbação da toxicidade.

A administração simultânea de vários medicamentos a um mesmo paciente requer, portanto, muita cautela, particularmente em se tratando de fármacos de pequena margem de segurança.

### Tipos de interação

As interações entre si de agentes terapêuticos e entre estes e outras substâncias (nutrientes, solventes, poluentes) podem ocorrer através de vários mecanismos. Têm-se assim, as interações: a) físico-químicas, quando seu mecanismo é puramente físico-químico, como por exemplo, atropina e permanganato de potássio, ácido ascórbico e ferro, que se envolvem em reações de óxido-redução e o carvão ativo que adsorve alcalóides na sua superfície porosa; b) farmacocinéticas, em que um dos agentes é capaz de modificar a absorção, distribuição, biotransformação e excreção de outro agente administrado concomitantemente; c) farmacodinâmicas, onde os efeitos finais são resultantes das ações farmacodinâmicas próprias dos agentes concorrentes. Esses agentes quan-

do promovem efeitos semelhantes, têm-se como resultado a simples adição, somação ou potenciação. Quando eles possuem efeitos opostos, verifica-se o antagonismo.

Serão enfocadas a seguir as interações farmacocinéticas que são as mais frequentes e que promovem, muitas vezes, influência significativa sobre a terapêutica medicamentosa.

### Interações farmacocinéticas

A cinética de fármacos, principalmente em níveis de absorção e biotransformação, varia muito de indivíduo para indivíduo, refletindo diretamente na sua resposta farmacológica. A redução no grau de absorção ou a aceleração da biotransformação de um fármaco ocasiona redução do seu nível plasmático e tende a prejudicar a eficácia terapêutica. Inversamente, a inibição da transformação de um fármaco resulta quase sempre na exacerbação dos efeitos, inclusive da toxicidade. Por exemplo, as doses necessárias de antibióticos aminoglicosídeos, quinidina, procainamida, fenitoína e digitálicos para promover efeitos terapêuticos diferem largamente entre pacientes. Quando uma dose convencional é utilizada, pode ser insuficiente para alguns, enquanto para outros pode ser excessiva, com manifestação de toxicidade. A monitorização do paciente durante uma terapia prolongada visa essencialmente vigiar e controlar a concentração plasmática da droga, mantendo-a sempre acima do seu nível plasmático efetivo e abaixo do nível plasmático tóxico.

**Alteração da absorção.** A absorção é um dos fenômenos cinéticos importantes que determinam a concentração no sangue de fármacos aplicados por via oral, tópica ou parenteral, com exceção da via intravascular. O grau de absorção do fármaco é decisivo em especial quando a via escolhida é a oral, para se obter o nível desejado da substância no sangue.

A velocidade e a quantidade de droga absorvida por via oral são determi-...

•••nadas mediante análise do perfil plasmático dos princípios ativos. Dois parâmetros farmacocinéticos mais utilizados são a concentração máxima no plasma (Cm) e o tempo decorrido (TCm) para atingir a concentração máxima. Diversos fatores modificam esses parâmetros, entre os quais, o pH do trato digestivo, a velocidade de esvaziamento gástrico, alteração do tônus da musculatura lisa intestinal, presença de outras substâncias e formulação farmacêutica.

As substâncias ionizáveis (eletrólitos fracos) dependem essencialmente do pH do meio, fator determinante do seu grau de ionização; convém lembrar sempre que são as moléculas não ionizadas dos fármacos que atravessam por difusão as membranas que separam a luz do trato digestivo e o leito capilar.

As substâncias de natureza ácida, tipo ácido acetilsalicílico, fenilbutazona e barbitúricos começam sua absorção no estômago, onde o pH é baixo, embora quantitativamente a maior absorção se verifique no intestino, pela grande extensão da área de superfície de sua parede. As substâncias de natureza básica, como os alcalóides e aminas de modo geral (atropina, morfina e imipramina), são absorvidas no intestino, onde o pH é favorável à formação de sua forma não ionizada.

A alteração do pH gástrico provocada pelos alimentos protéicos ou antiácidos pode exercer influência também na velocidade da passagem do conteúdo gástrico para o intestino, além de alterar o grau de ionização de eletrólitos fracos presentes no estômago. A interferência de antiácidos, no grau de absorção de fármacos, varia de acordo com a situação e o tipo de antiácido, face a inúmeras alterações provocadas. O hidróxido de magnésio reduz a absorção do pentobarbital por propiciar sua ionização, mas acelera a absorção de sulfadiazina na sua forma ácida. As interações entre fármacos e antiácidos são complexas e muitas delas ainda imprevisíveis (Tabela 1). De modo geral, os anticolinérgicos (atropina, propantelina) que retardam o esvaziamento gástrico, além de reduzir as secreções digestivas e a motilidade gastrointestinal tendem a prejudicar a absorção dos fármacos administrados concomitantemente. Ao contrário, a metoclopramida acelera o esvaziamento

gástrico e favorece a absorção da maioria dos fármacos.

Por mecanismo diverso, os hipnoanalésicos (morfina e derivados) diminuem a absorção de muitas drogas pelo intestino. Os hipnoanalésicos aumentam o tônus da fibra lisa do intestino, acentuadamente nos esfíncteres pilórico e ileocecal, e moderam as secreções digestivas e o peristaltismo intestinal, levando à constipação.

A neomicina e a colchicina prejudicam a absorção por exemplo de vitamina B<sub>12</sub>, por ação direta e provocando lesões da mucosa intestinal.

Outro fator que, com frequência, reduz a absorção de certos fármacos são os metais, entre os quais os íons cálcio, cobre, cobalto, zinco, ferro e manganês, contidos nos alimentos ou nos próprios medicamentos. Esses metais formam quelatos com os componentes medicamentosos do tipo ácido salicílico e tetraciclina, impedindo a sua absorção.

**Distribuição.** A interação de fármacos em nível de distribuição se dá principalmente por mecanismo competitivo frente a sítios comuns de ligação protéica. Os ácidos se fixam predominantemente à albumina, enquanto as bases fracas e substâncias não ionizáveis lipofílicas combinam-se com as lipoproteínas. As bases fracas podem se complexar ainda com a alfa<sub>1</sub>-glicoproteína ácida.

O efeito da interação entre dois fármacos por competição, ao nível protéico, explica-se pelo aumento da fração livre de um dos fármacos ou de ambos, com a intensificação de suas respostas farmacológicas, tanto terapêutica quanto tóxica. A significância clínica dessas interações é evidente, especialmente quando os fármacos que interagem possuem alta fixação, ou seja, se complexam a uma porcentagem acima de 75 a 80% da quantidade absorvida.

**Eliminação.** A eliminação de um fármaco do organismo é geralmente o resultado de processos metabólicos e de excreção.

A interação de fármacos a nível de biotransformação compreende dois mecanismos básicos, a indução enzimática e a inibição enzimática. A indução enzimática do sistema oxidase de função mista, causada por exemplo por fenobarbital, aumenta a velocidade de biotransformação do próprio

fármaco e de grande número de fármacos lipossolúveis. A função principal do sistema oxidase de função mista, conhecido como enzimas microsômicas ou citocromo P-450, é de catalisar as reações oxidativas de compostos lipossolúveis através da ativação de oxigênio. O cloranfenicol sofre reação redutiva (nitro-redução) através daquele sistema enzimático.

Pela biotransformação, geralmente as moléculas pouco polares ou apolares dão origem a metabólitos mais polares e hidrossolúveis. Esses produtos são facilmente excretáveis, principalmente pelos rins. Conhecem-se atualmente centenas de fármacos dotados de propriedade indutora de sistemas enzimáticos. Incluem-se aqui os barbitúricos, os anticonvulsivantes e substâncias não medicamentosas como inseticidas organoclorados e certos solventes orgânicos. As substâncias que induzem o sistema enzimático dos microsomas hepáticos são invariavelmente lipossolúveis, o que é compreensível pelo fato de as enzimas estarem situadas internamente às membranas do retículo endoplasmático das células.

A indução enzimática causada por um fármaco pode afetar a velocidade de biotransformação de outros fármacos e, conseqüentemente, a sua biodisponibilidade e a eficácia terapêutica. Um exemplo desse tipo de interação é a administração concomitante de griseofulvina e warfarina, em que o antifúngico age como indutor e reduz o nível plasmático da warfarina. A maioria dos indutores enzimáticos estimula o seu próprio metabolismo, desenvolvendo o fenômeno de tolerância (Tabela 2).

A inibição enzimática é um fenômeno inverso da indução em que substâncias, por mecanismos diversos, inibem as enzimas que metabolizam fármacos. Dentre as numerosas enzimas que sofrem interferência de inibidores, assumem especial importância as colinesterases, a monoaminoxidase, a aldeído desidrogenase, a álcool desidrogenase e o citocromo P-450 (Tabela 3).

O inibidor da colinesterase, a neostigmina, tem largo uso clínico como estimulante dos efeitos da acetilcolina, assim como os inibidores da MAO, a tranilcipromina, pargilina, entre outros, em tratamentos psiquiátricos.

Nas interações em que um dos fár-•••

Tabela 1 — Efeito de antiácidos na absorção de fármacos

Antiácido	Fármaco	Alteração na absorção
Hidróxido de alumínio	Diazepam	Aumenta
	Tetraciclina	Reduz
	Propranolol	Reduz
Não a base de alumínio	Ácido acetilsalicílico	Aumenta
	Naproxeno	Aumenta
	Quinidina	Reduz
	Tetraciclina	Reduz

Tabela 2 — Interações de fármacos por indução enzimática

Indutor	Fármaco
Barbitúricos	Aminofenazona
	Bis-hidroxicumarina
	Corticosteróides
	Digitoxina
	Dexametasona
Fenitoína	Bis-hidroxicumarina Corticosteróides
Griseofulvina	Warfarina

Tabela 3 — Interação por inibição enzimática

Inibidor	Fármaco
Cimetidina	Diazepam
Cloranfenicol	Fenitoína Hexobarbital
Isoniazida	Fenitoína
Desipramina	Antetamina
Dissulfiram	Antipirina

Tabela 4 — Fármacos que dependem do pH para sua excreção

Fármaco	pH
Barbitúricos Ácido nalidíxico Fenilbutazona	urina alcalina
Amitriptilina Anfetamina Cloroquina	urina ácida

Tabela 5 — Competição ao nível tubular

Fármaco	Secreção ou reabsorção	Efeito de interação
Aceto-hexamida	Fenilbutazona	Hipoglicemia
Indometacina	Probenecida	Potenciação do efeito do 1º fármaco
Penicilina G	Probenecida	Potenciação do efeito do 1º fármaco
Ampicilina	Fenilbutazona	Potenciação do efeito do 1º fármaco
Sulfimpirazona	Salicilato/dose baixa	Redução do efeito do 1º fármaco
Clorpropamida	Anticoagulantes orais	Hipoglicemia
Aspirina	Espironolactona	Redução do efeito diurético
Antibióticos aminoglicosídicos	NaHCO <sub>3</sub> , acetazolamida	Potenciação do 1º efeito fármaco
Tetraciclina, nitrofurantoina	Acidificantes	Potenciação dos efeitos antimicrobianos

macos concorrentes atua como indutor enzimático, o resultado esperado será redução do efeito do segundo fármaco, se este libera metabólito inativo após o processo de biotransformação, e aumento do efeito, se seus metabólitos são ativos. Nas interações em que um dos fármacos atua como inibidor enzimático, os efeitos são inversos.

As interações medicamentosas ao nível da excreção renal em especial ocorrem por alteração de um ou mais dos fenômenos fisiológicos responsáveis pela formação da urina. Os fenômenos mais importantes são a filtração glomerular, a reabsorção tubular e a secreção tubular (Tabela 4).

Há muitos exemplos de interações que são utilizadas clinicamente, com vistas à obtenção de melhores resultados terapêuticos. Um dos mais conhecidos é a interação penicilina-probenecida, onde a probenecida, por mecanismo competitivo, retarda a secreção tubular de penicilina. Foi um recurso bem-sucedido para prolongar a meia-vida do antibiótico (Tabela 5).

A filtração glomerular depende diretamente da fração livre de fármacos (não complexada com as proteínas) e da velocidade de fluxo sanguíneo renal, enquanto a secreção tubular depende predominantemente da afinidade às proteínas transportadoras. A reabsorção de fármacos é influenciada pelo pH urinário, como fator determinante do grau de ionização de ácidos e bases fracas.

## Referências Bibliográficas

- Aggeler, P.M., O'Reilly, R.A., Leone, L. and Kowitz, P.E. Potentiation of anticoagulant effect of warfarin by phenylbutazone. *New Engl. J. Med.*, 276: 496, 1967.
- Hansten, P.D. *Drug interaction*, 4th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1979.
- O'Reilly, R.A. Spironolactone and warfarin interaction. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 27: 198-201, 1980.
- Serlin, M.D. and Breckenridge, A.M. Drug Interaction with warfarin. *Drugs*, 25: 610-20, 1983.
- Sheith, M.D., Simkin, P.A., Healy, L.A. The renal excretion of indometacina and its inhibition by probenecid. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 9: 89-93, 1968.
- Teixeira, C.F.P., Yasaka, W.J., Silva, L.F., Oshiro, T.T., Oga, S. Inhibitory effects of beryllium chloride on rat liver microsomal enzymes. *Toxicology*, 61: 293-301, 1990.
- Valle, L.B.S., Oliveira-Filho, R.M., De Lucia, R., Oga, S. *Farmacologia Integrada*. Vol. 1 Princípios Básicos. 1ª ed. Rio de Janeiro, Livr. Atheneu, 1988, 463p.
- Zanini, A.C. e Oga, S. *Farmacologia Aplicada*. 4ª ed. São Paulo, Atheneu Ed. S. Paulo, 1989. 768p.