

# Interacções Farmacológicas

## Introdução

Interacção farmacológica define-se como a possibilidade de um fármaco (medicamento) poder alterar a intensidade das acções farmacológicas de outro ministrado simultaneamente. Esta acção resulta no aumento ou diminuição do efeito de um ou de ambos ou até aparecimento de um novo efeito.

As interacções farmacológicas podem ser úteis e procuradas, inclusivamente, com propósitos terapêuticos, ou indesejáveis por poderem levar à diminuição/anulação do efeito desejado ou por ampliarem este efeito acarretando potencial toxicidade. De facto, na maioria dos procedimentos anestésicos são utilizadas duas ou mais drogas, com o intuito de provocar inconsciência, amnésia, analgesia e imobilidade, produzindo interacções farmacológicas designadas por “sinérgicas”, “aditivas” ou “infra-aditivas” (ou antagonista), quando o seu efeito combinado excede, iguala ou é inferior ao efeito somado das drogas administradas individuais, respectivamente.

As interacções farmacológicas representam um problema com frequência crescente atendendo a vários factores:

- aumento crescente do consumo de medicamentos consequente a uma melhoria das condições sanitárias em geral e a estratégias preventivas;
- progressivamente, são desenvolvidos e utilizados fármacos mais potentes, cujas margens terapêuticas são estreitas;
- polipragmasia – a realidade da sociedade industrializada actual é de uma população progressivamente envelhecida, apresentando múltiplas patologias para as quais recorre a uma farmacopeia crescente. Estima-se

que a frequência de interações farmacológicas aumenta progressivamente com o número de fármacos utilizado (4% IF para 2-3 Med; 20 % IF para 10-20 Med);

- auto-medicação e utilização de produtos naturais.

## Mecanismos de Interação Farmacológica

Genericamente, os mecanismos de interação farmacológica podem ser do tipo farmacêutico, farmacodinâmico ou farmacocinético.

As interacções do tipo farmacêutico são aquelas que ocorrem por processos físico-químicos que levam, mais frequentemente, à inactivação de um ou ambos os fármacos por precipitação. Exemplos relevantes são a precipitação de alguns relaxantes musculares pelo tiopental ou a adsorção de vários fármacos pela heparina quando esta é utilizada para prevenir a coagulação do sangue nos sistemas de soro. As interacções do tipo farmacodinâmico ocorrem quando os fármacos em questão competem para os mesmos receptores ou actuam nos mesmos sistemas fisiológicos. Encontra-se neste contexto o efeito depressor sobre a função respiratória exercida pelo midazolam administrado concomitantemente com opióides, como o fentanil, quando isoladamente este risco é muito limitado. As interacções do tipo farmacocinético ocorrem quando as concentrações plasmáticas são alteradas de modo que a quantidade de fármaco disponível no órgão-alvo é modificada. Estes fenómenos podem ocorrer por indução/inibição enzimática ou por competição pelas proteínas plasmáticas. Pela sua importância para a prática da anestesia as interacções do tipo farmacocinético e farmacodinâmico serão consideradas em maior pormenor.

### **Interações do Tipo Farmacocinético**

As interacções do tipo farmacocinético podem ocorrer em qualquer uma das fases do ciclo de vida do fármaco no organismo (absorção, distribuição, metabolização e excreção). Embora as interacções a nível da absorção ocorra na sua maioria no



tubo digestivo; sendo relevantes em vários casos, como a quelação das tetraciclina pelos catiões divalentes presentes no leite e antiácidos, na prática anestésica são menos observadas pelo facto de administração dos fármacos ser quase sempre endovenosa. Durante a distribuição o principal factor de interacção é afinidade de ligação do fármaco às proteínas plasmáticas, principalmente a albumina (fármacos acídicos) e a glicoproteína- $\alpha$  (fármacos básicos). Fármacos com uma taxa de ligação elevada às proteínas plasmáticas, como os anticoagulantes, podem passar a apresentar níveis tóxicos após a introdução de um segundo fármaco que compita para os mesmos locais de ligação. Embora a se possa vir a reestabelecer um novo equilíbrio por aumento da excreção, há um aumento transitório que pode levar a sintomas adversos. Poderá haver interacção no próprio local de acção como acontece com o antagonismo exercido pelos antibióticos bactericidas sobre os antibióticos bacteriostáticos. As interacções farmacológicas associadas a alterações do metabolismo representam o tipo de interacção com significado clínico mais frequente sendo, no entanto, mais imprevisíveis e potencialmente graves. O metabolismo da maioria dos fármacos é realizado por um conjunto de enzimas genericamente designada pelo Sistema de Citocromo P450. Este conjunto de enzimas agrupa-se em famílias de acordo com a sua estrutura molecular e funções exercidas sendo que as famílias 1-3 são responsáveis pela biotransformação de 70-80% dos fármacos [CYP 3A4 (50 % do metabolismo), CYP 2C (20%), CYP 1A2 (10-12%), CYP 2E1 (3-6%)]. A nível da excreção existe a possibilidade de competição para transportadores (p.e. o probenecide inibe a excreção da penicilina) ou por alterações das qualidades físico-químicas da urina (p.e. a utilização do bicarbonato de sódio para facilitar a excreção dos barbitúricos).

## **Interacções Farmacodinâmicas**

Historicamente, os anestesiólogos foram ensinados a considerar as interacções de drogas como um perigo e algo a ser evitado. As gerações de médicos que administraram dietil éter por precipitação provavelmente teve uma boa razão para limitar o número de drogas anestésicas: o éter, por si só, poderia produzir a



hipnose, razoáveis níveis de analgesia e relaxamento muscular. A ventilação e a pressão arterial eram geralmente bem conservadas, porque o éter tem propriedades simpaticomiméticas e de estimulante respiratório. Os anestesiológicos poderiam ajustar a profundidade da anestesia com precisão utilizando os critérios de Guedel através do tamanho das pupilas, respiração, tonus muscular, e assim por diante. Na prática, até um paciente que necessitasse de cirurgia abdominal major poderia ser anestesiado usando nada mais do que uma máscara facial. Durante as quatro primeiras décadas do século XX, a intubação endotraqueal e ventilação controlada geralmente não eram uma opção, e os relaxantes muscular ainda não tinham sido introduzidos. Considere os problemas potenciais, de administrar morfina neste contexto: o diâmetro pupilar e os sinais ventilatórios produzidos pelo éter não seriam fiáveis e a depressão respiratória (caso ocorresse) não poderia ser tratada facilmente. Não admira que a maioria dos anestesiológicos fosse treinada para usar anestesia inalatória "pura"!

A introdução dos relaxantes musculares e a anestesia baseada nos opióides vieram alterar este panorama sendo que, actualmente, a ventilação controlada é a regra pois muitos destes fármacos produzem depressão respiratória profunda. Mais importante ainda, a combinações de drogas são mais necessários, pois os fármacos anestésicos modernos são medicamentos específicos que não produzem anestesia completa por si só. Mesmo os anestésico voláteis potentes raramente são considerados suficientes para produzir uma anestésia ideal quando administrados isoladamente. Provavelmente um anestésico endovenoso será preferido como hipnótico para a indução da anestesia na maioria dos casos, e a suplementação com um opióide é necessária muitas vezes para manter a estabilidade hemodinâmica e controlo da dor. Apesar do enorme número de interacções descritas para os anestésicos, a maioria dos estudos publicados lida com a toxicidade potencial, ao invés da sua utilidade. No entanto, é necessário conhecer os benefícios desta aplicação assim como dos riscos associados. Todas as combinações testadas de opióides e hipnóticos sedativos endovenosos mostraram produzir efeitos sinérgicos hipnóticos, e a maioria dessas interacções são previsíveis e úteis na prática diária. Opióides, benzodiazepinas, lidocaína, e os agonistas  $\alpha_2$  pode reduzir as necessidades em anestésicos voláteis, mas apenas



os opióides e os agonistas  $\alpha_2$  produzem este efeito em concentrações clinicamente aceitáveis. A utilidade de uma interacção medicamentosa depende se ela produz maior eficácia ou toxicidade reduzida. Surpreendentemente, esses resultados só foram especificamente medido num pequeno número combinações de drogas comuns.

## Referências

Hendrickx J.F., Eger E.I. 2nd, Sonner J.M., Shafer S.L. (2008) Is synergy the rule? A review of anesthetic interactions producing hypnosis and immobility. *Anesth Analg.*; 107(2):494-506.

Interacções Farmacológicas, in: Terapêutica Medicamentosa e suas Bases Farmacológicas, 5ª edição, Serafim Guimarães, Daniel Moura e Patrício Soares da Silva.

Individual variation and drug interaction, in: *Pharmacology*, 6th Edition, Rang & Dale, Churchill Livingstone.

Kayea A. D., Balucha A., Kayea A. J., Frassa M. & Hofbauer R. (2007) Pharmacology of herbals and their impact in anesthesia. *Current Opinion in Anaesthesiology*; 20:294–299.

Rosow C. E. (1997) Anesthetic Drug Interaction: An Overview. *Journal of Clinical Anesthesia* 9:27S–32S