

Interação de Drogas e Anestesia. Aspectos Gerais

Eugesse Cremonesi, EA[¶]

Cremonesi E — Interação de drogas e anestesia: aspectos gerais. Rev Bras Anest 33: 1: 041 - 049, 1983

São estudados os mecanismos gerais das interações medicamentosas, em especial aqueles que são mais importantes para a anestesia.

Unitermos: INTERAÇÃO (DROGAS)

SE observarmos uma ficha de anestesia, veremos que os doentes raramente recebem menos que três drogas simultaneamente. Na maioria dos casos, o número de medicamentos empregados é maior que seis. O assunto se torna mais complexo quando verificamos que os constituintes da dieta, os poluentes do meio, os cosméticos e os tóxicos adicionam outras substâncias ao organismo. Quando administramos duas ou mais drogas simultânea ou sucessivamente, uma pode interferir sobre a ação de outra, através dos vários mecanismos, mecanismos já conhecidos de somação, inibição, antagonismo, potencialização^{8,9,17}.

Esses antagonismos e sinergismos podem ser vários tipos, conforme ambas as substâncias atuem por um mesmo mecanismo, com intensidade semelhante e mesmo sítio de ação, ou mecanismos e locais variados²² (Figura 1).

Os antagonismos podem ser:

— **Antagonismo completo**, quando os efeitos de uma droga A são antagonizados por outra B, por ação em um mesmo local. Esse antagonismo pode ser **absoluto**, se as drogas possuírem uma mesma intensidade de ação, resultando em antagonismo absoluto, ou ser **relativo**, se a intensidade de ação variar da droga A para a droga B. Exemplo desse tipo de antagonismo é a associação de agente curarizante do tipo despolarizante com a neostigmina, ambos atuando na junção mioneural, resultando em abolição parcial ou total dos efeitos do primeiro. O mesmo ocorre com a associação da morfina com a nalorfina.

— **Antagonismo incompleto** ocorre quando duas drogas atuam em um mesmo receptor e em receptores diferentes, como é o caso da atropina (que atua nos receptores pós-ganglionares colinérgicos, inibindo-os, e nos receptores ganglionares, também inibindo-os em altas doses) e da neostigmina (que atua nos mesmos receptores pós-ganglionares colinérgicos, estimulando-os, sendo, portanto, bloqueada a sua ação pela atropina, ao mesmo tempo em que atua nos gânglios, estimulando-os, e na junção mioneural, facilitando a ação de acetilcolina, que não é afetada pela atropina).

— **Antagonismo indireto** (não competitivo), quando os efeitos de uma droga são antagonizados por outro composto que atua por um mecanismo diferente, como é o caso dos curares, que antagonizam a convulsão clínica induzida pela cardiazol, não impedindo o desencadeamento da crise convulsiva, porém inibindo a manifestação clínica da mesma por bloqueio neuromuscular.

Os fenômenos de sinergismo também podem ser de vários tipos:

— **Sinergismo simples**: quando duas drogas possuem efeitos complementares diferentes, porém uma é capaz de aumentar o efeito da outra por mecanismo variado, como por ex.: o aumento da atividade relaxante muscular da succinilcolina pela procaína, que atua apenas como anestésico local, porém é capaz de aumentar o teor livre de succinilcolina no plasma por competir com a mesma nas suas ligações com a colinesterase.

— **Sinergismo específico**: que decorre do efeito de duas drogas sobre o mesmo local ou mecanismo de ação. Ele pode ser **sinergismo específico aditivo**, quando o efeito final é igual ao esperado pela soma dos efeitos das duas drogas isoladamente. É o que acontece com a associação de adrenalina e efedrina. Pode ser **sinergismo específico parcial**, quando o efeito das duas drogas é menor que o esperado pela soma dos efeitos isolados de cada uma delas.

— **Sinergismo com potencialização**: quando o efeito das duas drogas associadas é maior que o esperado pela soma dos efeitos isolados de cada uma delas. Ex.: associação de barbitúricos com anestésicos gerais, e de catecolaminas com inibidores da monoaminoxidase.

— **O sinergismo pode ser indireto**, quando o efeito obtido com a associação de duas drogas decorre de mecanismos de ação diferente, por ex.: a intensificação do efeito bloqueador dos agentes curarizantes sobre a junção mioneural induzida pela associação com diazepínicos que atuam sobre o sistema nervoso central; a intensificação do efeito cardíaco dos digitálicos pela sua associação com diuréticos, que atuam por depleção de potássio.

¶ Professora Livre-Docente. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP

Correspondência para Eugesse Cremonesi
Rua Joaquim Pisa, 38
01528 São Paulo, SP

Recebido em 18 de maio de 1982

Aceito para publicação em 18 de junho de 1982

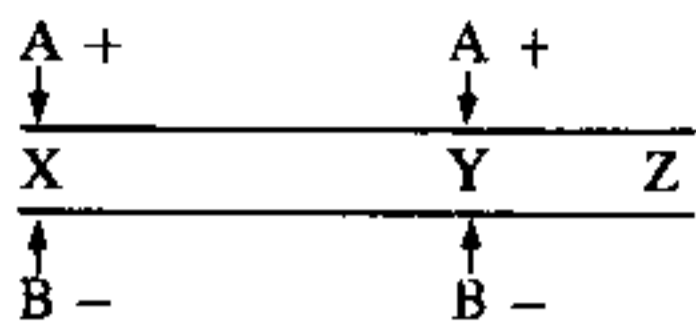
© 1983, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

Fig 1 - Interações medicamentosas. Mecanismos de sinergismos e antagonismos - ver texto para explicações.

ASSOCIAÇÕES ANTAGONISTAS

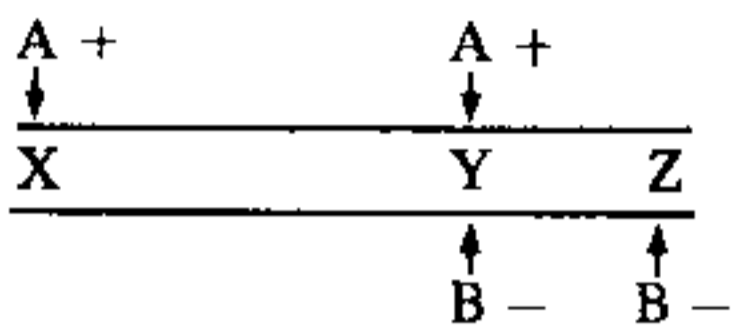
Antagonismo completo

Absoluto



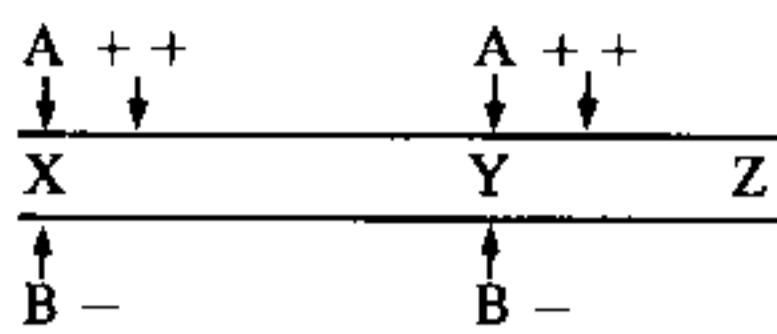
Ex. DTbc - neostigmina

Incompleto



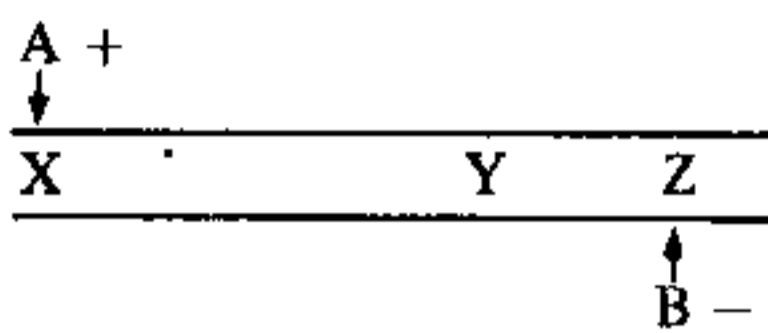
Ex: atropina - neostigmina
Histamina - anti-histamínico

Relativo



Morfina - nalorfina

Indireto (não competitivo)



cardiazol - curare
histamina - papaverina

ASSOCIAÇÕES AGONISTAS

Sinergismo simples: Ex: Bupivacaína - fibrinogênio

A = a B = b

A + B = a1 maior que a

Sinergismo inespecífico, indireto ou não competitivo

Curare + diazepínicos

Digitálicos + diuréticos

Sinergismo específico

A = a1 B = a2

A + B = a3

Aditivo: a3 = a1 + a2

Parcial: a3 menor a1 + a2

Ex: adrenalina + efedrina

potencialização: a3 maior que a1 + a2

Ex: barbitúricos + anestésicos gerais

Ao lado dos mecanismos de antagonismos e sinergismos, duas drogas podem interagir por modificação dos vários processos de absorção, distribuição, biotransformação, armazenamento e eliminação. Essa modificação pode ser benéfica e procurada, porém, na maioria das vezes, é inesperada e prejudicial ao organismo, alterando o efeito das drogas e constituindo reações adversas de seu uso. Alguns desses mecanismos têm importância em anesthesiologia como veremos a seguir.

1. Interação Físico-Química^{9,18}

Ela ocorre na fase farmacêutica da ação das drogas, antes de sua administração ou após sua injeção por via oral. Surge quando duas ou mais substâncias reagem quimicamente, dando como resultado inativação biológica, aumento da intensidade do efeito ou formação de uma terceira substância com atividade diferente das duas primeiras. Ela pode ocorrer por mistura de duas drogas antes de sua administração, constituindo as incompatibilidades farmacêuticas. Em anestesia vários exemplos são conhecidos^{9,18,22} e podem ser vistos no quadro I.

2. Interação por modificação na sua absorção¹⁸

A absorção de uma substância por ser modificada pela administração prévia, concomitante ou sucessiva a outra, qualquer que seja a via empregada. Essas interações podem ocorrer por modificação da absorção intestinal, cutânea ou mucosa, as quais não têm importância em anestesia. De interesse é a modificação da captação dos anestésicos halogenados pela administração prévia, na medica-

Quadro I - Interações Medicamentosas por Incompatibilidades Físico-Química^{18,23}.

Atropina	Barbitúricos	Droperidol
NaHCO ₃	Clorpromazina	Hidrocortizona
Pentobarbital	D-tubocurarina	
Fenotiazínicos	Succinilcolina	
Tiopental	Meperidina	Quetamina
Ampicilina	Halotano	Barbitúricos
Galamina	Borrachas	Pentobarbital
Fenotiazinas	Materiais Plásticos	Adrenalina
Lidocaína	Metohexital	Aminofilina
Tiopental	Aloferina	Digitoxina
Metilprednilona	Atropina	Hidrocortizona
Oxigênio	D-tubocurarina	metaraminol
óleo, graxas	galamina	fenotiazínicos
Meperidina	Pancurônio	succinilcolina
Barbitúricos	Solução Glicosada	Tiopental
Alfathesin	Atropina	Adrenalina
Fenotiazinas	Procaína	Aminofilina
Adrenalina	Metilprednizolona	Trimetafano
Dexametazona	Pentobarbital	Atropina
Pentobarbital	Sol. Ringer	NaHCO ₃
Diazepínicos	Tricloroetileno	Lidocaína
Água destilada	Cal sodada	Metaraminol
Furosemida		Succinilcolina
Dexametazona		Diazepínicos
Barbitúricos		Mepiridina
Tiobarbitúricos		Procaína

ção pré-anestésica, de hipnoanalgésicos, que são depressores da respiração ou de broncodilatadores.

Em estudo recente SUND e SCHOU²⁰, 1964, mostraram que a atropina inibe ou diminui a absorção de drogas, quando administrada conjuntamente a elas, por via muscular. O mecanismo dessa reação é desconhecido, talvez por vasoconstricção, liberação de histamina ou 5 HT, ação sobre a membrana, redução do calibre dos poros.

3. Alteração da distribuição das substâncias

Duas substâncias podem interagir, após a sua absorção:

3.1. Modificação no seu transporte, pela modificação do fluxo sanguíneo, da velocidade da circulação. Em anestesia têm importância a diminuição ou o aumento da velocidade de transporte, e, portanto, da indução da anestesia por agentes inalatórios, principalmente venosos, devido à ação de vasodilatadores, hipotensores, diuréticos osmóticos, carditônicos, vasoconstritores.

3.2 A modificação das condições físico-químicas e bioquímicas dos fluidos que transportam as drogas podem interferir com a atividade das mesmas. Por ex.: a diminuição da permeabilidade dos tecidos pelos estrógenos, o aumento pela hialuronidase, a redução dos edemas pelos corticosteróides e anti-histamínicos e do pH pelos acidificantes e alcalinizantes.

3.3. A chegada de uma droga ao seu local de ação pode ser modificada por alteração da constituição das barreiras orgânicas, como a sangüíneo-encefálica e a placentária por hipoxia, hipercapnia, anestésicos venosos.

3.4. Modificação da ligação de uma substância a constituintes do plasma. Dentro da corrente circulatória um composto pode ligar-se a proteínas produzindo efeitos diversos:

- ligação com proteínas específicas que iniciam processo de hipersensibilidade;
- ligação com receptores específicos que dão o efeito desejado;
- ligação com proteínas inespecíficas, que determinam inativação da droga e funcionam como mecanismo tampão para impedir oscilações muito grandes da concentração sangüínea da substância. Todas as substâncias são transportadas no organismo, em sua maior parte ligadas a proteínas do plasma e uma parte menor permanecendo livre, para exercerem sua atividade ao nível do seu ponto de ação ou serem redistribuídas e armazenadas nos tecidos. Os compostos hidrofílicos ou os que já sofreram processos de conjugação, são fracamente ligados às proteínas.

Entretanto, os lipofílicos têm tendência a se ligar a essas proteínas. Estas são de poucos tipos, em geral a albumina que tem pontos de fixação para substâncias acidófilas e basófilas.

Se associarmos duas ou mais substâncias capazes de se fixarem às proteínas, uma delas pode deslocar a outra, aumentando o seu teor livre no plasma e sua atividade biológica (Figura 2). O poder de deslocar outro composto é tanto maior quanto mais ácida é a substância, apesar de haver exceções^{2,9,18,22}. O exemplo típico é o deslocamento da succinilcolina de sua ligação com a colinesterase, pela procaína ou outros anestésicos locais^{14,21}. Quando a dose de procaína associada é maior que 11 mg. kg⁻¹²¹ ocorre um prolongamento muito grande da atividade da succinilcolina, pela saturação completa da colinesterase, surgindo assim curarização intensa e prolongada. Laser, 1963¹⁴, cita outro exemplo, que é o deslocamento dos barbitúricos de sua ligação com albumina, pelos contrastes radiológicos, intensificando e prolongando o efeito hipnótico.

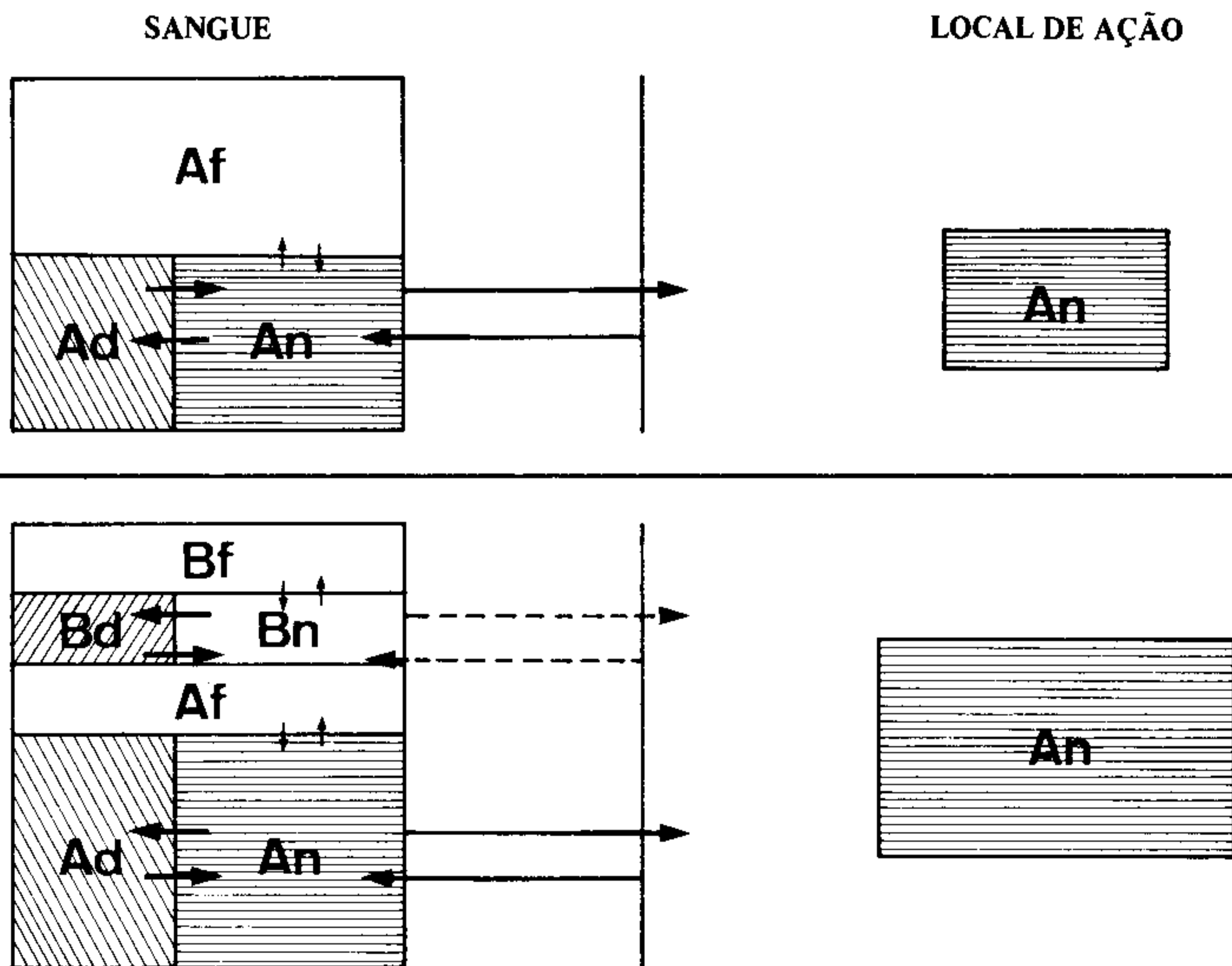
4. Modificação da biotransformação de drogas

4.1. Importância da biotransformação de drogas

A biotransformação de uma droga tem por objetivo transformá-la em compostos menos ativos e mais facilmente eliminados pelo organismo, apesar de que, às vezes, o metabolito pode ser mais ativo que o composto original ou apresentar uma atividade tóxica não existente neste último.

As substâncias endógenas e as que nos interessam (xe-

Fig 2 - A afinidade da substância B pelas proteínas plasmáticas é maior que a de A. Assim a administração de B associada à A desloca parte da forma fixa de A, ligada às proteínas (af) aumenta a quantidade de A livre no sangue (forma não dissociada An) e favorece o seu aumento no local de ação.



nobióticos), são alterados metabolicamente através de quatro mecanismos básicos: oxidação, conjugação, redução e hidrólise, sendo o 1.º o mais comum.

Na inativação de uma substância existem duas fases:

Na 1.ª fase ocorre uma degradação da droga por processos de hidrólise, redução e oxidação. Os processos de redução e hidrólise são vias menos comuns de biotransformação, mas têm importância para o anestesiológico porque estão relacionados com a inativação de alguns compostos como a procaína e succinilcolina. A degradação hidrolítica requer que o agente metabolizado (chamado substrato) possua configuração éster em sua molécula.

A oxidação, por outro lado, é o mecanismo mais comum de biotransformação: desanimação, dealcoilação, fragmentação da cadeia alcoila, hidroxilação da cadeia aromática, demetilação e dehalogenação são processos que incidem sobre numerosas drogas em anestesia, conforme o quadro II.

Quadro II – Processos de Biotransformação de Agentes Anestésicos.

BARBITÚRICOS

- Oxidação de radicais em posição 5
- Dealcoilação de radicais em posição 5
- Desulfuração de tiobarbitúricos
- Hidroxilação e abertura do anel barbitúrico
- Dealcoilação de radicais no átomo de nitrogênio
- Metilação de radicais no átomo de nitrogênio

LIDOCAÍNA

- Conjugação com glicina (monoetilglivexilidide)
- Acetilação, desanimação
- Hidrólise

ATROPINA

- Demetilação - Conjugação (ácido glucurônico)

FENTANIL

- Oxidação (norfentanil)
- Hidrólise (despropriolfentanil)

DIAZEPAM

- Demetilação + hidroxilação = oxazepam
- Hidroxilação + demetilação = oxazepam

MEPIVACAÍNA

- Demetilação; hidroxilação

ÉTER DIETÍLICO

- Hidroxilação = aldeido acético + etanol + CO₂

ANESTÉSICOS HALOGENADOS

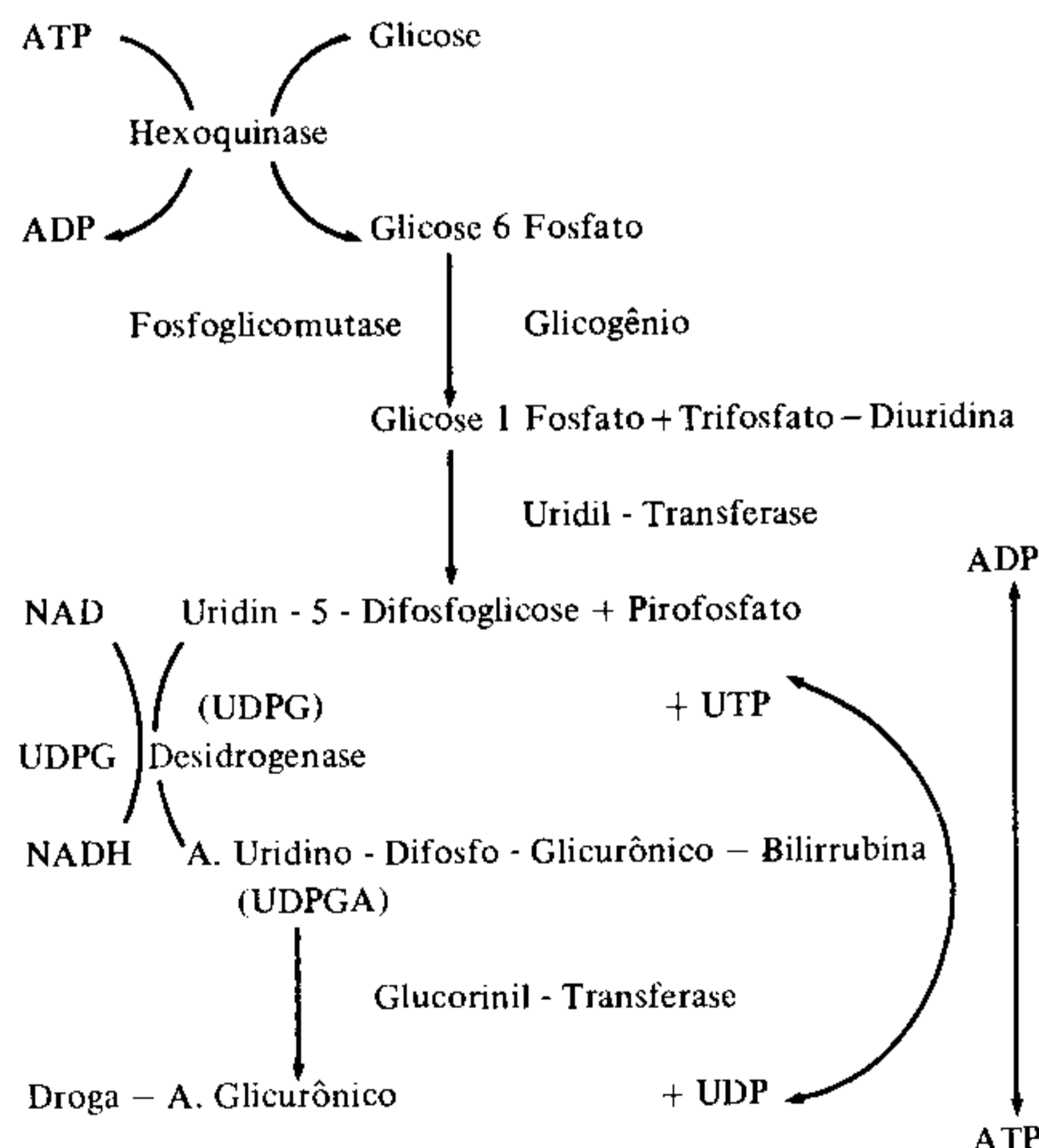
- De-halogenação, hidroxilação, hidrólise
- Sulfatização, conjugação

A segunda fase é o processo de conjugação que pode ocorrer como único mecanismo de biotransformação de uma droga, como acontece com a morfina, ou ser um dos mecanismos de um complexo, como na maioria deles. O processo de conjugação é importante porque transforma um composto lipofílico, polar (como a maioria dos anestésicos) em produtos hidrofílicos, não polares, mais facilmente excretados pelos rins. Se ela não ocorresse, a vida média e o efeito da maioria dos xenobióticos seria muitíssimo prolongada. Por ex.: a 1/2 vida do tiopental seria de aproximadamente 20 anos, se não houvesse biotransformação do produto.

O termo conjugação significa realmente adição. Há várias substâncias endógenas que se unem a xenobióticos por processos de conjugação. Por ex.: sulfato, glicina, acetato (acetilação) e ácido glicurônico. Este é o mais comum. A enzima responsável por essa conjugação é a glucoronil-transferase, localizada na fração mais espessa, ou esfera, do retículo endoplasmático do fígado, adjacente às enzimas da biotransformação oxidativa.

O ácido glicurônico é um derivado da glicose. A glicose se une ao trifosfato de uridina no citoplasma da célula hepática para formar a uridina difosfoglicose (UDPG) através de uma série de reações. O UDPG é oxidado em uma reação que requer NAD para formar o derivado do ácido glicurônico (UDPGA) uridindifosfoglicurônico. O UDPGA, então, transfere sua fração de ácido glicurônico para o substrato, por ação glucoronil transferase, formando a conjugação droga (metabolito) – ac. glicurônico (Fig. 3).

Fig 3 - Passos bioquímicos da conjugação com o ácido glicurônico.



4.2. Os sistemas de biotransformação de drogas: sistema microsossomal do fígado.

Os homens e a maioria dos animais, desenvolveram um complexo sistema capaz de metabolizar uma enorme variedade de drogas de estruturas químicas mais diversas. O fígado é o principal local de ação dessas enzimas, no retículo endoplasmático liso dos microsossomas hepáticos. São processos intracelulares em sua grande maioria, mas podem também ser extracelulares ou plasmáticos, como as colinesterases.

Ao microscópio eletrônico, o fígado possui numerosas organelas: Aparelho de Golgi, vesículas secretoras, etc. Para nós, é importante o retículo endoplasmático, constituído por um agrupado de membranas dispostos em lâminas e dobras, nas quais estão localizadas essas enzimas.

Esse retículo endoplasmático pode ser isolado por homogeneização do fígado e a seguir, centrifugação a 100.000 x g. O constituinte remanescente dessa separação perde sua estrutura de retículo endoplasmático e é convertido em pequenas esferulas chamadas microsossomas¹⁰.

Essas microsossomas contêm as enzimas da biotransformação chamadas "enzimas microsossomais".

As reações de biotransformação de drogas, principalmente as de oxidação que são as mais comuns, parecem ter uma série de características comuns¹⁹.

- necessidades de enzimas microsossomais;
- necessidades de NADPH;
- necessidade de oxigênio molecular.

As enzimas microsossomais são denominadas por Mason¹⁹ de oxidases de função mista.

A natureza das enzimas envolvidas nesse processo não foram identificadas até que Cooper et al⁸, determinaram o papel do citocromo P450. Ele é assim chamado porque absorve luz a um comprimento de onda de 450 nm (nanômetros), quando reduzido e ligado ao monóxido de carbono¹².

Ele possui características que o diferenciam das enzimas habituais. Ele é capaz de combinar-se para formar complexos enzima-substrato com as mais diversas drogas, com características estruturais não relacionadas, determinando modificações químicas características. Essas modificações correspondem a transferências de elétrons através de toda uma cadeia de reações.

Parece certo que a redução do citocromo P450 pelo NADPH é mediado por uma enzima flavoproteína intermediária que é a NADPH - citocromo C redutase numa cadeia de reações vistas na figura 4.

Essa redutase funciona como um sistema de convergência de elétrons derivados do NADPH para o citocromo P450.

Além do citocromo P450, existe em abundância nos microsossomas o citocromo b5. Esse citocromo b5 medeia a transferência de elétrons do NADH, funcionando como receptor dos elétrons, sendo o NADH o doador. Parece, mas ainda é obscuro, que esse mecanismo também permite a transferência de elétrons para o citocromo P450.

Então o citocromo P450 possui três funções básicas:

- a. recebe os elétrons derivados do NADPH (e provavelmente NADH) e se transforma em citocromo P450 reduzido;
- b. combina-se com a droga a ser metabolizada e com o oxigênio;
- c. ativa o átomo de oxigênio, incorporando-o à droga, que é assim oxidada e reduz o outro átomo de oxigênio para formar água, como subproduto.

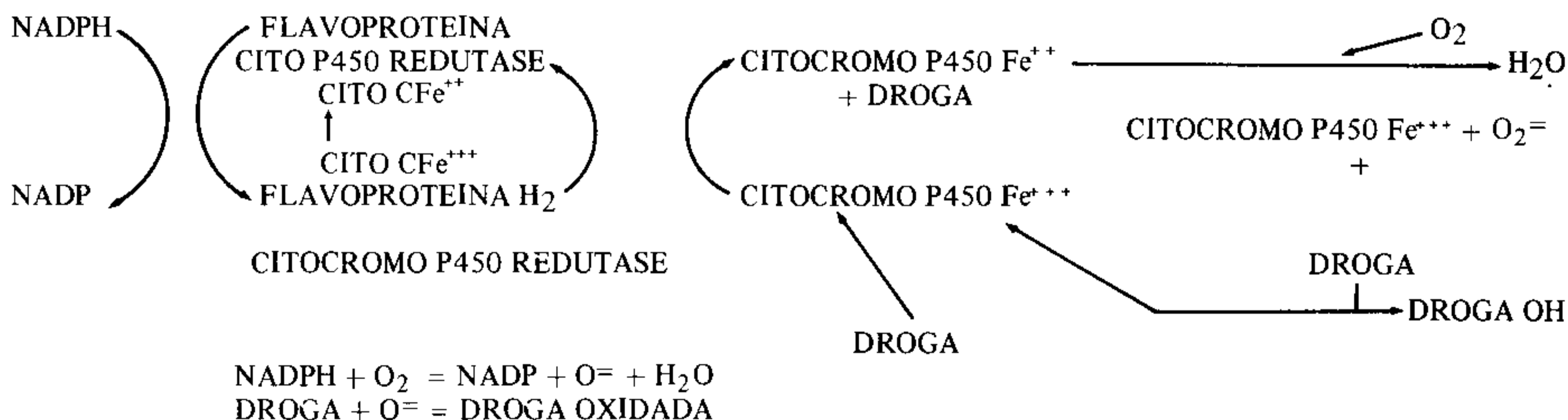
O fator limitante dessa reação é a redução do citocromo férrico P450, função desempenhada pela citocromo C - NADPH redutase.

A atividade desse complexo enzimático depende da matriz lipídica do retículo endoplasmático no qual está envolvido. O retículo endoplasmático é rico em ácidos graxos insaturados, ésteres de fosfatidilcolina e fosfatidiletanolamina. Se a matriz lipídica dos microsossomas é extraída ou rompida por detergentes, a habilidade do complexo enzimático em metabolizar drogas é prejudicada ou abolida.

Outros fatores importam na ação desse sistema enzimático na biotransformação de drogas:

- variação genética com diferenças entre espécies e indivíduos da mesma espécie;
- variação ao longo da vida, por fatores ambientais, processos patológicos e imaturidade de certos órgãos;
- variação pelo uso de drogas, medicamentos, poluentes, tóxicos, cosméticos, etc.;
- variação por deficiência de proteínas e aminoácidos,

Fig 4 - Papel do citocromo P450 na biotransformação de drogas.



como acontece na desnutrição.

4.3. O que é indução enzimática?

Podemos dizer, do ponto de vista prático, que o aumento da atividade de qualquer enzima pode ser conseqüente a vários tipos de ação^{13,15}:

- síntese de maior quantidade de proteínas enzimáticas (indução);
- formação de maior quantidade da forma ativa da enzima, sem modificação na sua síntese (ativação);
- menor destruição da enzima (estabilização).

O fenobarbital, por exemplo, atua inicialmente na 1.^a fase e mais tardiamente na 2.^a.

O conceito de indução enzimática desenvolveu-se a partir de numerosos investigadores, que observaram que o pré-tratamento de animais com fenobarbital reduzia a 1/2 vida plasmática e a duração de ação de outras drogas. Hoje sabe-se que mais de 200 drogas são capazes de provocar indução enzimática nos microsomas hepáticos¹³. O quadro III mostra alguns exemplos de importância em anestesia.

Nem todas as drogas possuem a mesma capacidade indutora enzimática. Enquanto umas, como o fenobarbital e certos esteróides anabolizantes, são capazes de acelerar o metabolismo de um grande número de medicamentos e até o seu próprio, outras atuam sobre um grupo limitado.

4.4. Mecanismos de indução enzimática

Quando um agente indutor é administrado por um período de vários dias, podem ser observadas, rapidamente, alterações do sistema microsomal de biotransformação de drogas.

Morfologicamente surge acentuada proliferação do retículo endoplasmático ao microscópio eletrônico. Ainda existe um aumento aparente das proteínas hepáticas, concomitante com o desenvolvimento da tolerância a drogas.

Parece que o efeito principal é de aumento no teor de enzimas em vez de alteração no aspecto do sistema enzimático microsomal. É um fenômeno quantitativo e não qualitativo.

Então a indução das enzimas microsomais hepáticas é basicamente um aumento nas enzimas que metabolizam as drogas, estimulado pela administração crônica de um composto estranho.

Os compostos capazes de provocar indução enzimática e maior metabolismo de drogas pertencem a 2 tipos:

1. Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, como o 3 metilcolantreno (3-MC), que atuam sobre poucas enzimas como as oxidases (principalmente hidroxilação do 3-4 benzopireno) induzem pouca ou nenhuma alteração do retículo endoplasmático e atuam após uma única dose, com pico nas 24 h. Atuam em um tipo diferente de enzima chamado de citocromo P488. Agem em qualquer tipo de tecido, exceto o cérebro e a adrenal.

2. Grupo do fenobarbital: há cerca de 200 compostos que atuam não somente nas enzimas ligadas às membranas como também nas intracelulares, principalmente do fígado. Atuam em um grande número de reações, como oxidação, glicuronização e redução. Causam intensa proliferação do retículo endoplasmático e do citocromo P450 e menos do citocromo B5. Atuam após administração crônica de pelo menos 3 dias.

Outros tipos de compostos, como os esteróides e as

aminas biogênicas, atuam por mecanismos diferentes.

Existem vários mecanismos pelos quais um composto pode determinar indução enzimática:

1. interação direta da droga com o DNA, estimulando diretamente a síntese do RNA mensageiro (etionina) que aumenta a produção da enzima;
2. interação da droga com repressores genéticos;
3. interação da droga com o retículo endoplasmático, aumentando assim a translação do RNA mensageiro ou ribossomas, (actinomicina D);
4. impedindo a inibição por retroalimentação da biossíntese da enzima;
5. impedindo a degradação enzimática.

Como a indução enzimática é basicamente uma estimulação da síntese de enzimas e proteínas, vários tipos de agentes bloqueadores podem ser empregados para produzir essa proliferação, conforme pode ser visto no quadro III.

Quadro III - Drogas Indutoras Enzimáticas

Hipnóticos	Antireumáticos
Barbitúricos	Fenilbutazona
(Fenobarbital)	.
Hidrato de Cloral	Antibióticos
	Griseofulvina
Anestésicos Inalatórios	
Éter Etílico	Hormônios
Halotano	Cortizona
Metoxifluorano	Prednisolona
N ₂ O	Testosterona
	Estilbestrol
Traqüilizantes	Agentes Tóxicos
Neuroléticos	DDT
(Clorpromazina)	
Meprobamato	Inseticidas halogenados
Diazepínicos	Pesticidas
Anticonvulsivantes	Nicotina
Hidantoinas	Inseticidas Clorados
(Difenilhidantoinas)	Álcool Etílico
Outros	Componentes da dieta
Imipramina	Constituintes da fumaça
Niquetamida	Agentes Endógenos
Anti-histamínicos	Bilirrubina
Tolbutamida	Ácidos graxos
Fenacetina	Esteróides
	Insulina

4.5. Implicações da indução enzimática em clínica

A indução enzimática tem uma série de conseqüências malélicas ou benéficas imprevisíveis em clínica.

Na maioria da vezes, a indução enzimática aumenta a biotransformação de drogas e reduz os seus efeitos. Entretanto, em certos casos, os metabolitos das drogas são mais ativos ou mais tóxicos que o composto original, e a indução determina maior efeito terapêutico ou tóxico.

4.6. Indução enzimática e anestésicos

4.6.1. Ação dos anestésicos sobre enzimas

Os anestésicos inalatórios gerais são capazes de inibir as enzimas de acordo com sua fixação em gorduras. Dessa maneira as enzimas mitocondriais como a deidrogenase NADH são deprimidas⁵. As enzimas oxidativas de conjugação glicurônica também estão ligadas a lipídeos, e os fosfolipídeos são atingidos pelos anestésicos. Pelo contrário, a deidrogenase láctica, que é solúvel no meio aquoso do citoplasma, é pouco atingida por esses agentes. Devido à essa ação inibidora sobre as enzimas microsossomais, os anestésicos deprimem a biotransformação, principalmente "in vitro", de várias drogas, como barbitúricos, hipnoanalgésicos, anestésicos locais^{3,5}. Essa inibição é mais intensa ainda por vários motivos:

- redução do fluxo sangüíneo hepático diante da anestesia e menor captação de drogas pelo fígado;

- inibição das enzimas microsossomais.

Alguns anestésicos voláteis são capazes de induzir as enzimas microsossomais hepáticas da mesma maneira que o fenobarbital⁵. Esse fenômeno pode estar relacionado com a intoxicação do pessoal no meio cirúrgico. A indução enzimática determina maior biotransformação do próprio anestésico (auto-indução) e formação de produtos tóxicos que poderiam induzir alterações hepáticas e renais¹³. Vários indícios existem dessa indução enzimática dos anestésicos pelos próprios agentes em pessoal que trabalha no centro cirúrgico^{4,5,15}:

- o metabolismo de várias drogas é acelerado pela exposição crônica a anestésicos, principalmente a metoxiflurano e éter-dietílico;

- a exposição crônica ao metoxiflurano determina perda de peso, infiltração gordurosa do fígado e menor atividade dos microsossomas;

- maior incidência de abortos em médicas anestesistas e enfermeiras da S.O.;

- aumento do citocromo P450 e NADPH citocromo e redutase;

- bloqueio da ação por inibidores da síntese enzimática como o SKF 525 A (Quadro IV).

4.6.2. Processos enzimáticos relacionados com a biotransformação de anestésicos.

Os anestésicos são metabolizados pelo sistema enzimático microsossomal dependente do NADPH - 025,11,12,16.

Hoje sabe-se que essa biotransformação existe, mas normalmente é desprezível. Entretanto, em indivíduos submetidos à indução enzimática pelo uso crônico de drogas indutoras, ela pode ser intensificada e induzir efeitos tóxicos^{4,5,16}.

Em animais pré-tratados com um indutor enzimático,

SKF 525 A	Etionina
Anticoagulantes	Agentes anabólitos
Anticoncepcionais	Metronidazole (Flagil)
Antimitóticos	Cogumelos
Antidiabéticos	Alopurinol
Anticolinesterásicos	A. Paraminosalicílico
Cloranfenicol	Clofibrato
Inibidores da MAO	Disulfuran
Estrógenos	Puromicina
Sulfonamidas	Actinomicina D
Fenotiazínicos	Inseticidas Fluorosforados
Fenilbutazona	Difenilhidantoina
Metilfenidato	Anestésicos
D Tiroxina	Álcool Etílico

como o fenobarbital, os anestésicos voláteis, principalmente o halotano e clorofórmio, são capazes de estimular a lipoperoxidação.

Durante a lipoperoxidação que começa com a formação e acúmulo de radicais livres, são consumidos antioxidantes e o íon hidrogênio é abstraído dos ácidos graxos polienólicos, da matriz do retículo endoplasmático. Esses radicais livres podem atingir tal concentração que pode ocorrer consumo de oxigênio e formação de radicais peróxidos concomitantes com estruturas de dupla-ligação. Os radicais peróxidos então absorvem hidrogênio de outra cadeia de ácidos graxos para formar um novo radical. São produzidos resíduos carbonil e dienes^{4,5}.

A propagação desse processo pode eventualmente causar destruição de membranas ricas em lipídios, alterando a capacidade funcional do retículo endoplasmático. Acumulam-se triglicéridios e ocorre degeneração gordurosa e eventualmente necrose do fígado. Essas reações são inibidas por inibidores enzimáticos como o SKF 525 A⁴.

O mesmo ocorre com o metoxiflurano cuja biotransformação ativa leva a um excesso de formação de íons fluoreto e oxalato que determinam lesão renal.

Dessa maneira em um mesmo indivíduo, a biotransformação de um anestésico volátil, administrado isoladamente é desprezível. Contudo, anestésias repetidas com o mesmo agente, ou até com vários alternadamente, ou a inalação crônica com o mesmo agente, e mais ainda a anestesia em pacientes com uso crônico de drogas indutoras, podem acelerar e intensificar a biotransformação. Essa biotransformação acelerada, pelo menos em animais, foi comprovada por Brown em 1972⁴:

1. pré-tratamento com fenobarbital induz lipoperoxidação, principalmente com o halotano e o clorofórmio, mas não com o éter dietílico e o fluroxeno;
2. ocorre formação de conjugados diene, também com o halotano, mais intensa com anestesia mais prolongada;

3. essa formação de conjugados diene pode ser inibida pela SKF 525 A;
4. os estudos morfológicos do fígado mostraram que, em animais pré-tratados com fenobarbital, existe aumento da atividade mitótica e depósitos periféricos de glicogênio, normalmente associados com fenômenos de indução.

Esses efeitos poderiam ser responsáveis pela toxicidade dos anestésicos^{4,6,11,15,16}, produção de metabolitos tóxicos, formação de radicais livres, ou combinação de metabolitos com proteínas formando haptens sensibilizantes.

4. Alteração local de ação

Duas substâncias podem interagir ao nível de seu receptor ou nos locais de ação e de armazenamento por vários mecanismos^{9,18,22}.

- 4.1. Aumentando a concentração da droga a esse nível:
 - por mecanismo indireto (liberação da ligação com proteínas);
 - por competição com a droga ao nível do receptor (curare-antibiótico);
 - por inibição dos enzimas que destroem a droga ou o mediador químico: (anticolinesterásico-curares; ecotiofato-succinilcolina; bloqueadores da MAO-adrenérgicos).

4.2. Aumentando a reatividade do receptor à droga: reserpina - vasoconstritores; antibióticos - curare.

- 4.3. Alternando a concentração do mediador químico:
 - por modificação na sua síntese (alfametildopa forma um falso transmissor que bloqueia a tirosina-hidroxilase e inibe a síntese da noradrenalina);
 - por modificação de sua liberação (a anfetamina libera adrenalina e interage com vasoconstritor; a reserpina esgota os reservatórios de catecolaminas e potencializa os

simpatomiméticos diretos);

- por modificação na sua captação (antidepressivos triclicos, CPZ, cocaína, ouabaína - simpatomiméticos)
- por deslocamento do mediador das vesículas de armazenamento (anfetamina, tiramina, efedrina).

5. Alteração da exceção urinária

Uma droga pode modificar a outra, alterando sua eliminação renal. Essa interação pode se processar por modificação do pH. Sabe-se que a exceção urinária está na dependência do pk ou da ionização das substâncias: quanto mais ionizadas, mais facilmente são eliminadas as drogas. Assim os ácidos são mais facilmente eliminados na urina alcalina; as bases, em urina ácida. Em anestesia esses fenômenos têm importância discreta em certas circunstâncias como a insuficiência renal^{9,18,23}.

A interação pode se fazer também por modificação na filtração glomerular e na função tubular, também de pouca importância em anestesia.

6. Interação fisiológica

A maioria das interações que existem são desse tipo: elas ocorrem entre dois fármacos que produzem efeitos semelhantes ou opostos por mecanismos diferentes, por ex., a interação entre digitálicos e diuréticos. Estes aumentam a intoxicação daqueles, por diminuírem a taxa de K⁺ no sangue. Outros exemplos serão vistos posteriormente.

7. Interação com fatores ambientais e alimentos

No ambiente existem carbonetos halogenados, CO, óxidos de nitrogênio, fosfatos orgânicos, hidrocarbonetos policíclicos, óxido de enxofre. Com os alimentos ingerimos alcalóides, inseticidas, hormônios, antimicrobianos, simpatomiméticos, cafeína, que podem interagir com medicamentos^{7,18}. Não se podem prever todas essas reações, mas devemos lembrar sua possibilidade quando nos deparamos com uma resposta inesperada de um doente a uma determinada droga ou agente anestésico.

Cremonesi E – Drugs interactions and anesthesia: general aspects. *Rev Bras Anest* 33: 1: 041 - 049, 1983

There were studied the general aspects of drugs interactions, mainly those related to anesthesia.

Key - Words: INTERACTIONS (DRUGS)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aladjjenoff L, Dikstein S, Shafrir E – The binding of d-tubocurarine chloride to plasma proteins. *J. Pharmacol. Exper. Ther.* 123: 43 - 47, 1958.
2. Anton A H, Salomon H M – Drug protein binding. *Ann. NY Acad. Sci.* 226: 362 - 375, 1973.
3. Brown Jr B R – Hepatic microsomal enzyme induction. *Anesthesiology* 39: 178 - 187, 1973.
4. Brown Jr B R – Hepatic microsomal hiperoxidation and inhalation anesthetics. *Anesthesiology* 36: 458 - 465, 1972.
5. Cascorbi H F – Biotransformation of drugs used in anesthesie. *Anesthesiology* 39: 115 - 125, 1973.
6. Cohen E N – Metabolism of the novatile anesthetics. *Refresher Courses in Anesthesiology* 5: 21 - 32, 1977.
7. Conney A H, Welch R, Kuntzman R, Chang R, Jacobson M, Menno-Eaure A D, Peck A W, Bye A, Poland A, Poppers P Y, Finstier M, Wolff J A – Effects of environmental chemicals on the metabolism of drugs, carcinogens and normal body constituents in man. *Ann New York Acad. Scienc* 129: 155 - 172, 1971.
8. Cooper D Y, Levin S, Narasimhuln S – Photochemical action spectrum of the termical oxidose of mixed function oxidade system. *Science* 147: 400 - 402, 1965.
9. Cremonesi E – Interação de drogas na prática médica. *Rev. Hosp. Clín. Faculdade de Medicina da Univ. de S. Paulo* 31: 484 - 494, 1976.

10. Fontes Jr – Liner Smooth endoplasmic reticulum drug metabolising enzyme system. Methods in Pharmacology. Vol I. A. Schwartz ed. New York Appleton Century Crofts, pag. 341 - 402, 1971.
11. Geddes I C – Metabolism of Novatile anesthetics. Brit. J. Anesth 44: 453 - 459, 1972.
12. Gillete J D, Davis D C, Sasame H A – Cytochrome p450 and its role in drug metabolism. Ann. Rev. Pharmacol 12: 51 - 84, 1972.
13. Kuyama J, Omura T, Siekevitz P, Palade G E – Effects of phenobarbital on the synthesis and degradation of protein components of rat liver microsomes.
14. Lasser E C, Elizando – Martel G, Granke R C – Potentiation of pentobarbital anesthesia by competitive protein binding. Anesthesiology 24: 665 - 672, 1963.
15. Hallen B, Johansson G – Inhalation anesthetics and cytochrome p450 dependent reactions in rat liver microsomes. Anesthesiology 43: 34 - 40, 1975.
16. Harrison G G, Smith J S – Massive lethal hepatic necrosis in rat anesthetized with fluroxene after microsomal enzyme induction. Anesthesiology 39: 619 - 625, 1973.
17. Martin E W – Lethal drug interactions Texas Medicine 69: 39 - 55, 1973.
18. Martin E W – Hazards of Medication. J B Lippincott Company. Philadelphia, and Toronto, 1971, 1st Ed.
19. Mason H S – Mechanisms of oxygen metabolism. Advanc. Enzymol. 19: 79 - 233, 1957.
20. Sund R B, Schou J – Absorption of atropine: anticholinergic agents as inhibitors of absorption from muscle. Acta pharmacol et Toxicol 21: 339 - 346, 1964.
21. Usubiaga J F, Wikinsky J A, Morales R L, Usubiaga L E J – Interactions of intravenous administered procaine, lidocaine and succinylcholine in anesthetized subjects. Anesth, Anal. Cun. Res. 46: 39 - 45, 1967.
22. Viars P, Subaher J – Des. Interferências medicamentosas. Librairie Annette. Paris, 1973.

Resumo de Literatura

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE MORFINA E BUPRENORFINA PARA ANALGESIA PÓS-OPERATÓRIA.

A buprenorfina é um novo opiáceo sintético com potência analgésica 30 vezes maior que a da morfina e efeito de longa duração. Assim, 0,3 mg de buprenorfina (a menor dose recomendada por via muscular) é tão efetiva quanto 10 mg de morfina mas tem efeito mais prolongado (6 a 18 horas). A droga é também um narcótico antagonista e, em doses elevadas (8,0 mg), é capaz de bloquear os efeitos de doses de morfina da ordem de 30 mg por mais de 30 horas.

Neste trabalho, 47 pacientes submetidos a cirurgias abdominais eletivas receberam 0,30 - 0,45 mg de buprenorfina ou 10 - 15 mg de morfina por via muscular a cada 6 horas nas primeiras 24 horas do período pós-operatório.

Nestas doses, ambas as drogas foram igualmente efetivas na obtenção de analgesia pós-operatória. Não obstante, 5 pacientes no grupo da buprenorfina e nenhum no da morfina, tiveram a administração interrompida por causa de depressão respiratória. Quatro deles haviam recebido narcótico (fenopiridina ou fentanil) durante a cirurgia. Os demais pacientes do grupo da buprenorfina desenvolveram freqüências respiratórias progressivamente menores após 12 horas de administração.

(Cook P J, James I M, Hobbs KEF, Browne DRG – Controlled comparison of IM morphine and buprenorphine for analgesia after abdominal surgery. Br J Anaesth 54: 285 - 290, 1982).

COMENTÁRIO: *Os resultados deste trabalho indicam que a buprenorfina é tão efetiva quanto a morfina no controle da dor pós-operatória. Não obstante, produz depressão respiratória: esta talvez possa ser evitada aumentando o intervalo entre as doses, uma vez que a droga possui efeito analgésico prolongado. Por outro lado, a buprenorfina parece ter ação sinérgica com fentanil e fenopiridina no que diz respeito à depressão respiratória. (Nocite JR).*

INJEÇÃO MUSCULAR PROFILÁTICA DE EFEDRINA EM ANESTESIA PERIDURAL PARA CESARIANA: REAVALIAÇÃO

Alguns autores advogam o uso de efedrina profilática em anestesia peridural para cesariana. A finalidade do presente trabalho foi verificar a validade desta conduta, em termos de tratamento profilático da hipotensão materna e de vitalidade do recém-nascido. Foram observadas 62 pacientes submetidas a operação cesariana eletiva sob anestesia peridural com bupivacaína a 0,5% (volumes de 27 a 30 ml, punção em L₃-L₄ ou L₂-L₃), distribuídas em três grupos. No primeiro, receberam efedrina 25 mg IM; no segundo, efedrina 50 mg IM; no terceiro, placebo IM. Em todos os casos a injeção foi efetuada 15 a 30 minutos antes do bloqueio.

A incidência de hipotensão arterial materna (PAS < 70% do nível inicial) foi de ordem de 8 a 12% nos três grupos, sem diferenças significativas entre eles. Por outro lado, a administração IM de 50 mg de efedrina provocou hipertensão arterial persistente em 75% dos casos, associada a queda do pH na artéria umbilical. Não se observaram diferenças significativas em outros índices de vitalidade neonatal, nos três grupos.

Os autores não recomendam o uso profilático de efedrina muscular antes da anestesia peridural para operação cesariana.

(Rolbin SH, Cole AFD, Hew EM, Pollard A, Virgint S – Prophylactic intramuscular ephedrine before epidural anaesthesia for cesarean section: efficacy and actions on the foetus and newborn. Can Anaesth Soc J 29: 148 - 153, 1982)

COMENTÁRIO: *Este trabalho põe a descoberto um fato importante: a injeção profilática muscular de efedrina pode, na dependência da dose, provocar hipertensão materna persistente, com danos eventuais no recém-nascido, atestados pela queda do pH na artéria umbilical. É claro que o fato de a injeção profilática de efedrina não diminuir a incidência de hipotensão materna justifica, por si só, a condenação do método (Nocite JR).*