

Interação de Drogas: O que há de novo na prática da anestesia?

*Carlos Alberto de Souza Martins, TSA **

Introdução

O anestesiológico cada vez mais se vê às voltas com pacientes que chegam para a avaliação anestésica em uso de cerca de dez (10) ou mais medicamentos diferentes. Esse número pode ser ainda maior se for considerada a idade do paciente porquanto os pacientes idosos fazem uso de um número maior de substâncias devido à presença de alterações funcionais e patologias outras além daquela que deverá ser tratada pela cirurgia. O potencial para interação medicamentosa aumenta exponencialmente com o número de drogas que o paciente recebe¹ e deverá ser uma das preocupações de quem vai submetê-lo à anestesia. Na avaliação deverá ser feita uma identificação de medicamentos que potencialmente podem interagir durante ou após a anestesia principalmente naqueles pacientes com estado físico ASA acima de II, submetidos à terapêutica polivalente prescrita ou fruto de automedicação, com medicamentos fitoterápicos inclusive. Uma preocupação maior deverá ser com determinados grupos como os idosos, os portadores de cardiopatia, as grávidas, os doentes descompensados e principalmente os provenientes das unidades de terapia intensiva².

Tipos de interações

As interações podem ser divididas em três categorias de acordo com a fase farmacológica determinante:

a) Farmacêutica – Incompatibilidade física, química ou físico-química entre dois ou mais fármacos, conservantes ou diluentes ou sua absorção pelo recipiente que os contém. Antes, portan-

* Mestre em ciências da saúde
Ex-Presidente da SBA

to, da sua entrada na circulação. Não é a mais importante. Dentre os exemplos se pode citar a precipitação que ocorre com o tiopental sódico (alcalino) quando é misturado com soluções ácidas tais como a succinilcolina e adrenalina. A administração consecutiva de tiopental e vecurônio ou de tiopental e pancurônio causa a formação de um precipitado branco de tiopental ácido o qual é insolúvel no plasma e pode obstruir o equipo de infusão³. O tiopental precipita se for associado à cetamina ou aos anestésicos locais⁴. Narcóticos misturados a barbitúricos também precipitam. O fentanil é adsorvido pelo plástico do oxigenador e a sua fração livre se reduz⁴. O propofol é instável em temperatura aquecida e quando diluído na solução de Ringer. Os anestésicos halogenados podem interagir com a cal sodada ou baritada o que resulta no metabolismo desses compostos. O que sofre maior metabolização é o sevoflurano cujo produto maior de degradação é o composto A – um éter vinílico potencialmente nefrotóxico^{5,6}. Alguns fatores interferem na absorção e degradação desses halogenados e de modo especial do sevoflurano: baixo fluxo de gás fresco, uso de cal baritada, elevada concentração do agente, elevada temperatura e desidratação da cal^{7,8}. O halotano satura, rapidamente, a borracha do circuito anestésico, tem como aditivo o timol que é corrosivo e pode diminuir a vida útil do vaporizador, deve ser protegido da luz, por frasco de cor âmbar, para manter a sua bioavaliabilidade⁴.

b) Farmacocinética – Modificação sofrida pelas drogas em seu trânsito pelo organismo. A quantidade absorvida de uma droga pode ser alterada pelo uso de outra que altere o pH do local onde ocorrerá a absorção ou altere a velocidade de esvaziamento gástrico quando a via oral é usada. No caso dos anestésicos halogenados a associação ao N₂O favorece a absorção do halogenado (efeito do 2º gás) e encurta o tempo de indução da anestesia. No que diz respeito à distribuição, a interação pode alterar a hemodinâmica, o grau de ionização ou a ligação protéica e interferir com a intensidade do efeito esperado de um determinado anestésico. Drogas como os anestésicos gerais inalatórios, bloqueadores de receptores adrenérgicos beta, bloqueadores de canais de cálcio e vasodilatadores podem deprimir o débito cardíaco e alterar a distribuição de opióides como o remifentanil, de hipnóticos como o tiopental e o propofol que nessa situação de baixo débito atingem concentrações elevadas em tecido cerebral e miocárdico (muito perfundidos), com potencialização do efeito depressor nos sistemas cardiovascular e sistema nervoso central. Da mesma forma acontece com os anestésicos inalatórios cuja concentração alveolar se eleva na presença de baixo débito, intensificando a depressão cardiovascular e cerebral. A alteração de pH, com formação de “ion trapping” pode ser responsável por efeitos retardados como no caso do fentanil (muito lipossolúvel), uma droga básica com pKa= 8,4, que a medida que vai sendo repetida de forma intermitente ou por infusão, difunde-se da luz do vaso para a luz do estômago onde devido ao pH baixo (pH = 1) se ioniza em grande quantidade, fica sequestrado nesse órgão e será reabsorvido para o sangue quando chegar ao jejuno proximal onde o pH mais alcalino reduz o seu grau de ionização e facilita a absorção pela mucosa. Esse é o mecanismo responsável pela elevação tardia da concentração plasmática observada com esse opióide. A eliminação renal pode ser alterada pela mudança do pH da urina tubular com a acidificação facilitando a eliminação das drogas básicas e a alcalinização facilitando a excreção dos ácidos. A secreção tubular de ânions e cátions também pode ser alterada pela presença de substâncias que inibam o transporte tubular. Quanto ao tão citado deslocamento da ligação às proteínas do plasma provocado por outra droga e a conseqüente elevação da fração livre com aumento na intensidade dos efeitos da droga que foi deslocada, é um assunto controverso, pois há autores que afirmam não haver exemplos clínicos relevantes de alterações na disposição ou nos efeitos das drogas que possam ser claramente atribuídas a alterações na ligação às proteínas plasmáticas⁹. Para esses autores a idéia de que haveria aumento da concentração da fração livre, aumento na intensidade do efeito e, talvez, da toxicidade se a droga for deslocada da sua ligação protéica, parece um mecanismo simples e óbvio. Essa

teoria simplista, no entanto, só é apropriada para um tubo de ensaio. Não é aplicável ao corpo humano o qual é um sistema aberto capaz de eliminar a fração não ligada da droga. Mesmo nos casos extremos de elevada ligação às proteínas do plasma, como no caso do warfarin (99%), o total ligado corresponderá a aproximadamente um terço (1/3) da droga total presente no organismo e que uma vez deslocada irá se distribuir pelos tecidos, haverá aumento da depuração proporcional ao aumento da fração livre e queda na concentração plasmática, o nível da fração livre, porém, será o mesmo de antes do deslocamento. Ao estudar os casos de interação associados ao deslocamento da ligação protéica em que efeitos clínicos importantes foram observados, o que se encontrou é que a droga deslocadora é também uma inibidora da depuração sendo esta alteração na depuração da fração não ligada o mecanismo relevante para explicar a interação⁹.

Muitos agentes anestésicos sofrem biotransformação hepática por uma das isoformas do citocromo P-450 encontradas nos microsomas hepáticos. É um sistema enzimático de baixa especificidade pelos substratos e assim, drogas com estruturas químicas variadas – anestésicos inalatórios, benzodiazepínicos, opióides, por exemplo, podem ser metabolizadas por um único grupo de enzimas. Devido a essa característica, indutores e inibidores dessas enzimas afetam a depuração de um grupo amplo de medicamentos.

As drogas que inibem ou induzem o sistema enzimático do organismo, responsável pela metabolização (biotransformação) dos fármacos, podem afetar a depuração de outros fármacos administrados concomitantemente. Quando duas drogas são substratos para o mesmo citocromo P-450, elas podem interagir de forma competitiva e reduzir o clearance de ambas, como acontece no caso do midazolam e fentanil que em estudos, *In vitro*, foram capazes de inibir o metabolismo pelo CYP3A4¹⁰. Num outro estudo foi observado que o propofol inibe competitivamente o mesmo citocromo e pode reduzir o clearance do midazolam em 37%¹¹. Da mesma forma, drogas que interferem com o fluxo sanguíneo hepático podem, também, afetar a depuração das substâncias metabolizadas por aquele órgão. Muitas substâncias sofrem biotransformação extra-hepática como são, por exemplo, os casos, daquelas que possuem ligações éster, submetidas à hidrólise por colinesterases específicas ou inespecíficas encontradas no sangue e em tecidos periféricos. Os anestésicos halogenados têm taxas de biotransformação hepática variáveis: desflurano (0,02%), isoflurano (0,2%), halotano (20 a 40%), enflurano e sevoflurano (2%). As interações mais importantes no que diz respeito ao metabolismo são, portanto, mais importantes com o halotano.

c) Farmacodinâmica – interação que ocorre na biofase, onde se encontram os receptores, é quando uma droga altera a capacidade do sistema de estímulo-resposta e, por conseguinte, a intensidade do efeito de outra droga que age no mesmo sistema. A curva de concentração dose-efeito para uma droga sofre um desvio em presença de outra. A relação final entre as drogas envolvidas na interação pode ser classificada como⁴:

a) sinérgica – quando o efeito de $(A + B) >$ efeito de A e B isoladas,

a₁ aditiva – quando o efeito de $(A + B) =$ efeito de A + efeito de B isoladas: é mais provável de ocorrer quando os mecanismos de ação das drogas são idênticos. O resultado é como uma soma algébrica das doses. Exemplos: dois benzodiazepínicos; dois análogos do fentanil; dois anestésicos halogenados etc...

a₂ potencializada – quando o efeito de $(A + B) >$ efeito de A + efeito de B isoladas. opióides e inibidores das ciclooxigenases; anestésicos halogenados e bloqueadores neuromusculares; dois grupos quimicamente diferentes de bloqueadores neuromusculares: aminoesteróides e benzilisoquinolínicos etc...

b) antagônica – quando o efeito de $(A + B) <$ efeito de A + efeito de B isoladas. Exemplos: naloxone e opióides; flumazenil e benzodiazepínicos etc...



No estudo desse tipo de interação segue-se, por uma questão didática, a sistemática usada por Rosow e Levine¹²:

1- Interações Farmacodinâmicas que repercutem na Hemodinâmica

Nos dias atuais, em que pese alguma controvérsia referente aos Inibidores da Convertase (IECA) e os bloqueadores de receptores (AT_1) de angiotensina II (BRA), cuja ação hipotensora é de difícil reversão pelos simpaticomiméticos de uso mais frequente: fenilefrina, efedrina, norepinefrina e pode ser necessário o uso de vasopressina; não há justificativa para a suspensão do uso de drogas depressoras ou estimulantes do sistema cardiovascular. O risco de instabilidade cardiovascular com a suspensão abrupta desses medicamentos é maior do que o risco da sua manutenção considerando que o resultado da maioria das interações é uma simples extensão da ação farmacológica esperada. Sendo assim é de se esperar que os efeitos hipotensores da anestesia geral ou regional sejam potencializados pelos anti-hipertensivos e que antiarrítmicos como a amiodarona ou procainamida aumentem a possibilidade de hipotensão, bradicardia e redução do débito cardíaco. Parece prudente suspender o uso de diuréticos nos procedimentos em que se prevê grande demanda de fluidos ou uso de antibióticos nefrotóxicos.

No que diz respeito aos estimulantes deve-se ter em mente que o uso continuado de agonistas de receptores b_2 (albuterol, terbutalina, ritodrina); anticolinérgicos (ipratropium); inibidores da fosfodiesterase (teofilina, tardalafil, vardalafil) ou ritodrina IV, podem predispor ao aparecimento de taquiarritmias e ritmos ectópicos.

Os antidepressivos tricíclicos – imipramina, desimipramina, amitriptilina e nortriptilina que bloqueiam a recaptção pré-sináptica de norepinefrina ou serotonina e os receptores muscarínicos, têm potencial para predispor ao aparecimento de uma gama de efeitos nocivos cardiovasculares incluindo infarto e morte súbita sendo recomendável que não sejam associados à drogas que também podem provocar alterações de ritmo ou hipotensão tais como: halotano, pancurônio, cetamina, atropina e outros. Os usuários crônicos de cocaína devem ser tratados como se fizessem uso de antidepressivos tricíclicos e na intoxicação aguda em jovens, pode ocorrer crise hipertensiva, taquicardia e isquemia miocárdica e a conduta terapêutica deve ser semelhante a que habitualmente se faz nas crises hipertensivas provocadas pelo feocromocitoma associando-se vasodilatadores e bloqueadores de receptores adrenérgicos beta.

2- Interações Farmacodinâmicas que repercutem na Analgesia ou Hipnose.

- 2.1 - opióide-hipnóticos: a ação hipnótica do tiopental e do propofol e potencializada e a recuperação retardada, pela associação com os opióides em geral.
- 2.2 - opióide-benzodiazepínicos: a associação com os benzodiazepínicos potencializa o fraco efeito hipnótico dos opióides e pequenas doses de opióides potencializam o efeito dos benzodiazepínicos.
- 2.3 - benzodiazepínico-opióide: a pré-medicação com benzodiazepínicos potencializa o efeito do propofol e do tiopental.
- 2.4 - anestésicos voláteis-opióides: opióides causam redução do MAC que é dose e concentração dependente.

3- Agonistas de receptores adrenérgicos α_2 : a clonidina e a dexmedetomidina são sedativos e analgésicos por ação no SNC e reduzem a CAM dos anestésicos halogenados.

Interação com Ervas (fitoterápicos)

A American Society of Anesthesiologists (ASA) recomenda em relação a esses medicamentos:

Evite todos os produtos se estiver amamentando ou grávida

Procure conhecer os fatos sobre o produto com um profissional habilitado

Descontinue o uso se um sintoma não usual ocorrer e procure um profissional habilitado para esclarecimento

Use preparados padrões com efeitos conhecidos para uma determinada dose

Leia, com cuidado, todas as informações no rótulo do produto que vai ser usado.

Tome cuidado quando for administrar o medicamento para crianças ou idosos

Use somente produtos recomendados, rotulados com o nome científico da planta, data de manufatura e prazo de validade.

A ASA recomenda que o uso desses produtos seja descontinuado duas a três semanas antes da cirurgia.

O uso de inúmeras substâncias com diferentes finalidades cada vez mais se torna freqüente e obriga o anestesiologista a avaliar previamente o seu paciente. Não é possível, nos dias atuais, planejar uma abordagem anestésica segura num paciente polimedicado e predisposto a interações medicamentosas sem um intervalo de tempo adequado.

Referências Bibliográficas

1. Miller RR-Drug surveillance utilizing epidemiologic methods. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Am J Hosp Pharm*, 1973; 30: 584-92.
2. Vale NB-Interações medicamentosas na anestesia venosa. *Rev Bras Anesthesiol*, 1997; 47: 465-476.
3. Taniguchi T, Yamamoto K, Kobayashi T. The precipitate formed by thiopentone and vecuronium. *Can J Anaesth*, 1996; 43(5 Pt 1): 511-513.
4. Vale NB. Interações dos anestésicos halogenados. *Rev Bras Anesthesiol*, 1994; 44: 3: 187-194.
5. Strum DP, Jonson BH, Eger II. Stability of sevoflurane in soda lime. *Anesthesiology*, 1987; 67: 779-781.
6. Lin J, Laster MJ, Eger II et al. Absorption and degradation of sevoflurane and isoflurane in a conventional anesthetic circuit. *Anesth Analg*, 1991; 72: 785-789.
7. Frink Jr EJ, Malan TP, Morgan SE et al. Quantification of the degradation products of sevoflurane in two CO₂ absorbants during low-flow anesthesia in surgical patients. *Anesthesiology*, 1992; 77: 1064-1069.
8. Fang ZX, EGER II. Factors affecting the concentration of compound A resulting from the degradation of sevoflurane by soda lime and baralyme in a standard anesthetic circuit. *Anesth Analg*, 1995; 81: 564-568.
9. Benet LZ, Hoener B. Changes in plasma protein binding have little clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther*, 2002; 71: 115.
10. Oda Y, Mizutani K, Hase I et al. Fentanyl inhibits metabolism of midazolam: competitive inhibition of CYP3A4 in vitro. *Br J Anaesth*, 1999; 82: 900.
11. Hamaoka N, Oda Y, Hase I et al. Propofol decrease the clearance of midazolam by inhibiting CYP3A4: In vivo and In vitro study. *Clin Pharmacol Ther*, 1999; 66: 110.
12. Rosow C, Levine WC. Drug Interactions, In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. *Clinical Anesthesia*, 5ª Ed, Philadelphia, Lippincot Williams & Wilkins, 2006; 1313-1327.

