

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: SINERGIA

Rafaela Grobe

O uso de mais de um fármaco pode trazer o potencial de interações entre eles. Porém, nem sempre a interação medicamentosa é prejudicial ao paciente. Pode haver situações em que dois fármacos desempenham papéis semelhantes, em que um reforça a ação ou o efeito do outro. Fala-se então de sinergismo.⁽¹⁾

Como exemplo de sinergismo, em que participam diferentes mecanismos farmacológicos e fisiológicos, existe o uso concomitante de fármacos isolados e de associações em dose fixa com emprego terapêutico.⁽¹⁾ A seguir, são apresentadas algumas associações medicamentosas que configuram algum tipo de sinergia.

Sinergia de efeito: Haverá sinergia de efeito quando diferentes fármacos atuarem mediante diferentes mecanismos, em diferentes tecidos.⁽¹⁾

Associação de analgésicos não opioides a analgésicos opioides: Estão disponíveis no Brasil as

seguintes associações: paracetamol + codeína, paracetamol + tramadol, diclofenaco + codeína. Devido à eficácia e maior segurança, comumente é empregada a associação de paracetamol e codeína.⁽¹⁾

Analgésicos não opioides incluem paracetamol, dipirona, ácido acetilsalicílico e demais anti-inflamatórios não esteroides (AINEs). Paracetamol e dipirona são comumente agrupados com AINEs, mesmo que sua fraca atividade anti-inflamatória não tenha uso clínico. Os AINEs atuam por inibição do sistema enzimático de endoperóxido sintases, mais conhecidas como ciclo-oxigenases (COX), que converte ácido araquidônico em prostaglandinas, tromboxanos e prostaciclina.⁽¹⁾ As prostaglandinas sensibilizam os nervos aferentes, potencializam a ação de bradicinina e são mediadoras da inflamação. Há duas formas de COX: COX-1, que é a forma constitutiva da enzima, e COX-2, que é a forma induzida na presença de inflamação. Assim, a inibição da COX-2 é a responsável por ao menos parte

das propriedades analgésicas, anti-inflamatórias e antipiréticas dos AINEs; enquanto que a inibição da COX-1 produz alguns dos seus efeitos adversos, particularmente aqueles sobre o trato gastrintestinal.⁽²⁾ A maioria dos AINEs disponíveis para uso clínico (aqui abordados) inibem tanto COX-1 quanto COX-2.

Analgésicos opioides possuem algumas das propriedades de peptídeos opioides de ocorrência natural ou endógenos. Farmacologicamente, os analgésicos opioides são amplamente semelhantes, sendo as diferenças qualitativas e quantitativas dependentes das suas interações com os receptores opioides.⁽²⁾

Há muitos tipos de receptores opioides e eles estão distribuídos em padrões distintos através do sistema nervoso central e periférico. Os três tipos principais de receptores opioides no sistema nervoso central são chamados de μ (mu), κ (kappa) e δ (delta).⁽²⁾ As atividades atribuídas ao estímulo desses receptores são as seguintes:

- **Receptores μ :** analgesia (principalmente em locais supraespinhais), depressão respiratória, miose, redução na motilidade gastrintestinal e euforia. Já é admitida uma separação em receptores μ_1 (analgesia supraespinhal) e μ_2 (depressão respiratória e atividade gastrintestinal).⁽²⁾
- **Receptores κ :** analgesia (principalmente na medula espinhal), miose e depressão respiratória menos intensas, disforia e efeitos psicomiméticos.⁽²⁾
- **Receptores δ :** menos conhecidos nos humanos, mas provavelmente analgesia; seletivos para encefalinas.⁽²⁾

Os analgésicos opioides dividem-se em agonistas puros, agonistas parciais ou mistos (agonistas/antagonistas) e antagonistas.⁽¹⁾

Nas doses habituais, morfina e a maioria dos agonistas opioides são relativamente seletivos para receptores opioides do tipo μ . No entanto, em altas doses de receptores, levando a alterações em seu

Quadro 1. Fármacos com ação opioide, com registro ativo no Brasil.⁽¹⁾

Agonistas de receptores opioides μ	Morfina; Hidromorfona; Petidina e congêneres (loperamida); Codeína; Oxycodona; Fentanila e congêneres (alfentanila, sufentanila e remifentanila); Tramadol; Tapentadol; Metadona.
Agonistas/antagonistas (agonistas parciais)	Nalbufina; Buprenorfina.
Antagonistas	Naltrexona.

doses altas, podem interagir com subtipos adicionais de receptores, levando a alterações em seu perfil farmacológico. Isto é especialmente observado em situações em que as doses são aumentadas para compensar o desenvolvimento de tolerância. Por sua vez, agonistas/antagonistas têm afinidade baixa ou intermediária pelos vários receptores opioides. Entretanto, para o mesmo grau de analgesia, há igual intensidade de eventos adversos. Além disso, comumente se vê efeito teto com esses fármacos, o que limita a intensidade da analgesia obtida.⁽¹⁾ Todos os analgésicos opioides podem causar dependência física e, se retirados abruptamente, podem causar síndrome de abstinência.⁽²⁾

Assim, a associação entre analgésicos não opioides e analgésicos opioides é uma interação medicamentosa racional, já que combina agentes com mecanismos e sítios de ação diferentes, induzindo analgesia maior do que a possível com cada fármaco isoladamente. Além disso, o emprego de

menores doses de cada um deles na associação reduz o risco de toxicidade. Não há acentuação de reações adversas específicas, por se tratar de agentes de classes farmacológicas distintas, com diferente perfil de efeitos adversos.⁽¹⁾

Associação de cafeína a analgésicos: Cafeína é uma metilxantina que inibe a enzima fosfodiesterase e possui efeitos antagonistas nos receptores centrais de adenosina. É um estimulante do sistema nervoso central e do centro respiratório, aumentando a velocidade e profundidade da respiração.⁽²⁾ Apresenta efeito vasoconstritor sobre as artérias cranianas, o que se acredita ser o mecanismo de ação no tratamento de alguns tipos de cefaleias.⁽³⁾

A cafeína tem sido amplamente utilizada em preparações analgésicas para aumentar os efeitos de analgésicos tanto não opioides quanto opioides, todavia, seu benefício é discutível. Alguns pesquisadores falharam ao tentar demonstrar que a cafeína tenha algum benefício, já outros demonstraram que o uso adjuvante de cafeína pode aumentar a atividade analgésica.⁽²⁾

Uma metanálise, publicada em 1996, de 10 estudos comparando paracetamol mais cafeína com paracetamol isolado em mulheres com cólica uterina pós-parto encontrou que qualquer benefício da combinação era mínimo.⁽²⁾

Uma revisão da literatura, publicada em 2001, encontrou que a adição de cafeína à terapia analgésica teve um efeito significativamente maior em reduzir a dor de enxaqueca do que o analgésico isolado, de acordo com 10 estudos randomizados e controlados envolvendo 3.648 pacientes. As doses de cafeína variaram entre 65 mg a 200 mg. Em estudos com 1.345 mulheres em dor pós-parto, a associação de paracetamol com cafeína produziu 170% do efeito produzido pelo paracetamol isolado. Baseado em 30 estudos agrupados de mais de 10.000 pacientes pós-parto, os analgésicos contendo cafeína foram superiores aos regimes não contendo cafeína. Entretanto, a metodologia inadequada do estudo impediu a determinação da potência relativa. A efetividade da cafeína como adjuvante em dor dental não foi clara, porque os estudos até o

momento da publicação da revisão eram pequenos e mesmo com o agrupamento dos estudos, o poder estatístico não foi suficiente.⁽³⁾ Assim, essa revisão conclui que há alguma evidência de que a cafeína possa ser útil como analgésico adjuvante no alívio de cefaleias, mas a dose pode precisar ser no mínimo 65 mg e essas doses maiores podem aumentar o risco de nervosismo e tonturas. As evidências para esses efeitos da cafeína em outros tipos de dor, como pós-parto, pós-operatória, dental, reumática e dores do câncer, foram inconclusivas.⁽²⁾

Um estudo publicado em 1984, baseado em 30 estudos clínicos com mais de 10.000 pacientes durante 20 anos, concluiu que a adição de cafeína à terapia analgésica reduziu a dose necessária do analgésico em aproximadamente 40% de modo a obter a quantidade equivalente de alívio da dor. A potência relativa estimada para os analgésicos combinados com cafeína comparada a analgésicos sem cafeína foi de 1,41.⁽³⁾

Uma avaliação da eficácia e segurança de paracetamol, ácido acetilsalicílico e cafeína para o alívio da enxaqueca, publicada em 1998, levou em conta dados de três estudos randomizados, duplo-cegos, controlados por placebo com 1.220 adultos com enxaqueca de moderada a severa. A administração de uma dose única de um analgésico contendo paracetamol (250 mg), ácido acetilsalicílico (250 mg) e cafeína (65 mg) reduziu significativamente a intensidade da enxaqueca e outros sintomas associados dentro de uma a seis horas após a administração. A análise dos dados revelou que em duas e seis horas após a administração, 21% e 51% dos 602 pacientes tratados com o analgésico não tiveram dor de cabeça, comparada com 7,1% e 23,5% dos 618 pacientes tratados com placebo, respectivamente. Além disso, as frequências de náusea, fotofobia e fonofobia foram significativamente diminuídas em pacientes tratados ativamente em duas horas e uma hora. Os efeitos adversos que ocorreram mais frequentemente do que em pacientes tratados com placebo incluíram náusea, nervosismo e tonturas.⁽³⁾

No Reino Unido, é geralmente recomendado que os analgésicos contendo cafeína não sejam utilizados, não só por causa das dúvidas em relação

à cafeína aumentar o efeito analgésico, como também a cafeína pode aumentar os efeitos adversos gastrintestinais e, em doses maiores, pode provocar cefaleia.⁽²⁾ Por outro lado, no Brasil e nos Estados Unidos, é aprovada a associação de cafeína a analgésicos.⁽³⁾

Associação de vitamina B₆ a dimenidrinato: O dimenidrinato é um anti-histamínico sedativo utilizado principalmente na prevenção e tratamento de vertigem, cinetose e náuseas e vômitos durante a gestação.⁽³⁾ A piridoxina (vitamina B₆) pode reduzir a frequência e a gravidade de náuseas e vômitos relacionados à gestação, mas sua eficácia não está comprovada.⁽³⁾

Uma revisão Cochrane de 41 estudos (no total de 5.449 mulheres gestantes) avaliou a eficácia de múltiplas intervenções para náuseas e vômitos na gestação, incluindo vitamina B₆ isolada ou associada a antieméticos.⁽¹⁾⁽⁴⁾ Nessa revisão, dois estudos comparando vitamina B₆ com placebo (no total de 416 mulheres) apresentaram resultados que favorecem a vitamina B₆ para a redução de náuseas após três dias; porém, não houve evidência forte de que a vitamina B₆ também reduziu o vômito após o tratamento. Outro estudo incluído na revisão, com 60 mulheres, relatou uma diferença significativa favorecendo doses altas de vitamina B₆, quando comparadas às doses baixas dessa vitamina, para a redução nos sintomas. Ainda houve um estudo diferente incluído na revisão, com 135 mulheres, que comparou a vitamina B₆ com o dimenidrinato e os resultados favoreceram o dimenidrinato após três dias de tratamento. Esse mesmo estudo relatou uma diferença significativa em tonturas, favorecendo a vitamina B₆ sobre o dimenidrinato.⁽⁴⁾ As justificativas para o emprego da vitamina B₆ ou de sua combinação com anti-histamínico doxilamina (aprovada para uso nos Estados Unidos) foram pouco evidenciadas. Ou seja, nenhuma intervenção para o tratamento de náuseas e vômitos da gestação parece ter bases sólidas.⁽¹⁾

Apesar de a piridoxina não ter demonstrado em estudos bem controlados ter qualquer valor terapêutico, essa vitamina tem sido usada para o tratamento e prevenção de cinetose e náuseas e vômitos durante a gestação.⁽⁵⁾

Associação de ezetimiba à estatina: As estatinas e ezetimiba trabalham em combinação, empregando mecanismos de ação complementares para produzir uma inibição tanto da absorção quanto da síntese de colesterol.⁽³⁾

A ação primária das estatinas é inibir a enzima 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) redutase, a enzima limitadora da velocidade na síntese de colesterol. Colesterol é um importante precursor para a síntese de muitas substâncias no fígado; então, uma quantidade intracelular reduzida de colesterol estimula um aumento na expressão de receptores de lipoproteína de baixa densidade (LDL) no fígado. Isso leva a um aumento na entrada de colesterol LDL do plasma nas células hepáticas, com uma redução subsequente tanto de colesterol LDL quanto colesterol total. As estatinas, em geral, produzem a maior redução em colesterol LDL que outras classes de fármacos reguladores de lipídios; entretanto, quando são necessárias grandes reduções, pode ser necessária uma terapia combinatória com ezetimiba, por exemplo.⁽²⁾

Ezetimiba inibe a passagem do colesterol proveniente da dieta ou da bile através das microvilosidades do intestino delgado, com pouco efeito ou nenhum efeito sobre a absorção de outros nutrientes solúveis dos alimentos.⁽³⁾ Apesar de haver um aumento compensatório na síntese de colesterol no fígado, as concentrações plasmáticas de colesterol LDL são reduzidas com o uso de ezetimiba. Pode ser utilizada isolada; no entanto, o uso combinado com estatinas resulta em uma maior redução do colesterol LDL, o que pode aumentar a eficácia do tratamento ou permitir que sejam usadas doses mais baixas de estatinas.⁽²⁾

Associação de finasterida à doxazosina: A hiperplasia prostática benigna (HPB) é comum em homens com o aumento da idade: ao menos 50% dos homens acima de 60 anos têm evidência de hiperplasia. Homens com próstata aumentada podem sofrer com sintomas de obstrução do trato urinário inferior, como retenção urinária aguda ou crônica, ou sintomas irritativos como frequência urinária, urgência, noctúria ou incontinência de urgência ocasional, resultado de uma instabilidade secundária da bexiga.⁽²⁾

O tratamento farmacológico é essencialmente baseado no uso de bloqueadores α 1-adrenérgicos e de inibidores da 5 α -redutase. Deve ser iniciado assim que os sintomas comecem a incomodar o paciente.⁽²⁾

Bloqueadores α 1-adrenérgicos (como doxazosina, prazosina, tansulosina) aparentemente agem sobre o tônus do músculo liso dentro da próstata e no colo vesical (bexiga), podendo produzir alívio sintomático em semanas. Todos têm eficácia considerada similar, sendo a escolha dentre eles influenciada pelo perfil de eventos adversos e facilidade no uso.⁽²⁾

Os inibidores da 5 α -redutase (finasterida e dutasterida) reduzem o volume da próstata, ainda que leve alguns meses para isso. Reduzem o risco de progressão para retenção urinária e cirurgia prostática, sendo indicados particularmente para homens com sintomas urinários e próstatas maiores. Entretanto, são menos efetivos na melhora sintomática do que os bloqueadores α 1-adrenérgicos.⁽²⁾

O tratamento combinado, utilizando um bloqueador α 1-adrenérgico e um inibidor da 5 α -redutase, pode ser mais efetivo do que a monoterapia e é considerado adequado para pacientes com sintomas de obstrução do trato urinário inferior associados com hiperplasia prostática e que estão com risco significativo de progressão.⁽²⁾

Portanto, finasterida combinada com doxazosina reduz o risco de progressão sintomática de hiperplasia prostática benigna.⁽²⁾

Associação de benzilpenicilina cristalina à benzilpenicilina procaína: A associação de benzilpenicilina cristalina com benzilpenicilina procaína é eficaz por ter um início de ação rápido (proporcionado pela cristalina) e aumentar a duração do efeito (causada pela procaína).

A benzilpenicilina cristalina, também chamada penicilina G cristalina, é uma das penicilinas naturais existentes. É inativada por bactérias produtoras de penicilinas e, como é instável no ácido gástrico, utiliza-se normalmente na forma injetável, sendo disponibilizada como sal sódico ou potássico.⁽⁵⁾ Após injeção intramuscular, os picos de concentração plasmática são atingidos dentro de 15-30 minutos.⁽²⁾ A concentração sérica diminui

rapidamente e é geralmente baixa ou indetectável entre três e seis horas após a administração. É utilizada quando se necessita de concentrações altas de penicilina rapidamente.⁽⁵⁾

Benzilpenicilina procaína é uma mistura equimolar de benzilpenicilina e cloridrato de procaína.⁽³⁾ Como é um composto relativamente insolúvel, sua administração intramuscular causa um depósito no tecido, a partir do qual o fármaco é lentamente absorvido e hidrolisado a benzilpenicilina. Seu pico de concentração plasmática é atingido entre 1 e 4 horas após a administração, e são mantidas concentrações efetivas por 12 a 24 horas; no entanto, as concentrações plasmáticas são menores do que aquelas obtidas com concentrações equivalentes de benzilpenicilina sódica ou potássica.⁽²⁾ Sua vantagem consiste em aumentar a duração de efeito da benzilpenicilina, mas o período de latência é alongado.⁽¹⁾

Desse modo, a associação de benzilpenicilina cristalina com benzilpenicilina procaína visa uma menor latência e maior duração de efeito.⁽¹⁾

Sinergia de ação: Quando um fármaco aumenta o efeito do agonista porque estimula a reatividade de seu receptor celular ou porque inibe enzimas que o inativam no local de ação, fala-se de sinergia de ação.⁽¹⁾

Associação de inibidores de betalactamase a antibióticos betalactâmicos: Sua eficácia é maior para alguns germes (*Bacteroides fragilis*, por exemplo) e absolutamente necessária para outros (*Klebsiella pneumoniae*, por exemplo).⁽¹⁾

Ácido clavulânico (clavulanato) é um betalactâmico com atividade antibacteriana fraca, em geral.⁽²⁾⁽³⁾ É um inibidor progressivo potente de betalactamases mediadas por plasmídeos e algumas betalactamases cromossômicas produzidas por bactérias Gram-negativas, incluindo *Haemophilus ducreyi*, *H. influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Moxarella catarrhalis*, *Bacteroides fragilis* e algumas enterobactérias. Também é inibidor de betalactamases produzidas por *Staphylococcus aureus*. O clavulanato consegue permear as paredes celulares bacterianas e, assim, inativar tanto as enzimas extracelulares quanto aquelas presas à célula. Seu

modo de ação depende da enzima em particular, mas geralmente age como um inibidor competitivo, muitas vezes irreversível. Entretanto, não é tão efetivo contra betalactamases tipo 1 mediadas por cromossomos, de modo que muitas cepas de *Citrobacter*, *Enterobacter*, *Morganella* e *Serratia spp.*, além de *Pseudomonas aeruginosa* são resistentes.⁽²⁾

Sulbactam é uma sulfona betalactâmica semissintética que inibe betalactamases de forma tanto reversível quanto irreversível. Sulbactam age como um inibidor suicida, formando um complexo enzima-sulbactam reversível, que é inativo. Esse intermediário reversível pode se converter a um complexo mais estável, que inibe irreversivelmente a betalactamase.⁽³⁾ É um inibidor irreversível de muitas betalactamases mediadas por plasmídeos e algumas betalactamases cromossômicas. Não parece ter propriedades de induzir a formação de betalactamases. Tem um espectro de inibição de betalactamases similar ao ácido clavulânico, mas é tido como menos potente.⁽²⁾

Tazobactam é uma sulfona derivada do ácido penicilâmico, que tem pouca atividade antibacteriana por si, mas é inibidor de uma grande variedade de betalactamases. É dito que seja similar ou ligeiramente superior ao ácido clavulânico, sendo mais potente que sulbactam. Não induz a produção de betalactamases cromossômicas. Além disso, induz uma formação rápida de esferoplastos (células bacterianas que perdem parcialmente a parede celular e se tornam redondas), levando à lise bacteriana.⁽³⁾

As associações disponíveis de penicilinas com inibidores de betalactamase no Brasil são amoxicilina + clavulanato, amoxicilina + sulbactam, ampicilina + sulbactam, piperacilina + tazobactam e ticarcilina + clavulanato. A literatura indica que não há diferença de eficácia entre os inibidores de betalactamase, sendo as indicações dessas associações baseadas em parte na atividade do betalactâmico associado.⁽¹⁾

Associação de cilastina a imipeném: A associação de um antimicrobiano com um inibidor de enzima degradadora ocorre também com imipeném + cilastina, medicamento injetável restrito a hospitais.

Imipeném é o único antibiótico betalactâmico metabolizado por peptidases renais.⁽¹⁾ Imipeném é excretado principalmente pelos rins e passa por metabolismo renal, através de uma enzima dipeptidase (dehidropeptidase-1), que se localiza na orla em escova dos túbulos proximais renais. Essa enzima quebra a ligação betalactâmica de imipeném, destruindo, assim, sua atividade antibacteriana e resultando em baixa recuperação urinária.⁽³⁾

Para superar essa inativação, imipeném é combinado com um inibidor de dehidropeptidase-1, cilastina, que tem atividade inibitória específica contra a dehidropeptidase-1 renal.⁽³⁾ Apesar de estruturalmente similar a imipeném, cilastina é desprovida de atividade antimicrobiana.⁽¹⁾

A associação de imipeném com cilastina aumenta significativamente a excreção urinária de imipeném não modificado para mais de 70% da dose (comparada a 5% a 40% quando administrado isoladamente), não importando o grau de metabolismo de imipeném quando administrado isolado. Além disso, a administração concomitante com cilastina resulta em um aumento na área sob a curva de imipeném em 20% e diminui a depuração plasmática, sem efeito sobre o tempo de meia-vida de eliminação. As farmacocinéticas de cilastina e imipeném são semelhantes, com cada fármaco tendo uma meia-vida de eliminação de aproximadamente uma hora.⁽³⁾

Associação de anestésicos locais a vasoconstritores: A associação de vasoconstritores a anestésicos locais prolonga a duração da anestesia, por haver contraposição ao efeito vasodilatador induzido pela maior parte dos anestésicos, impedindo uma rápida distribuição a locais diversos do desejado.⁽¹⁾

O aumento da duração de efeito determinado pelo uso de vasoconstritores é observado principalmente com anestésicos de durações curta e intermediária, como lidocaína, prilocaína e mepivacaína. A duração de anestésias infiltrativas pode ser aproximadamente dobrada por adição de epinefrina (5 µg/mL). É menor com anestésicos de longa duração, como bupivacaína. Ropivacaína não necessita de vasoconstritor.⁽¹⁾

Vasoconstritores também são úteis para a redução da quantidade de anestésico local necessária para a obtenção de adequado bloqueio da dor. Há redução da concentração mínima de anestésico local requerida para que haja bloqueio nervoso e melhor qualidade de anestesia e analgesia. Como consequência, o uso de vasoconstritor reduz em 50% a dose necessária de anestésico, o que também contribui para a menor incidência de reações adversas. Há, ainda, diminuição do pico de concentração plasmática do fármaco, pela passagem mais lenta para a circulação sistêmica, tanto em bloqueios centrais quanto periféricos. Isso acarreta menor risco de toxicidade sistêmica.⁽¹⁾

Embora epinefrina exerça efeitos primariamente farmacocinéticos (reduzindo a taxa de distribuição sistêmica e depuração local do anestésico), apresenta também efeito analgésico por si só. Receptores alfa-adrenérgicos na medula espinal ativam mecanismos analgésicos endógenos. Há evidências de que epinefrina aumenta profundidade e duração de bloqueios sensitivo e motor em administração espinal, de forma dose-dependente, o que justificaria a intensificação da anestesia/analgesia observada com seu uso. Assim, aumento da profundidade analgésica pela administração epidural ou subaracnóidea da epinefrina pode decorrer tanto de mecanismos farmacodinâmicos (ativação de receptores α_2 -adrenérgicos em substância gelatinosa do corno dorsal da medula espinal) quanto farmacocinéticos (relacionados à vasoconstricção).⁽¹⁾

Em quaisquer das técnicas anestésicas/analgésicas utilizadas, a associação de anestésico local a vasoconstritor é opcional, exceto em bloqueio intercostal, em que seu uso é obrigatório, por se tratar de área de ampla vascularização. Por outro lado, seu uso está contraindicado em sítios com limitada circulação colateral (dedos, orelhas, nariz e pênis), assim como por via intradérmica, na qual a vasoconstricção por agentes simpatomiméticos pode determinar dano hipóxico irreversível, com isquemia e necrose teciduais. Em anestesia tópica, epinefrina não tem significativo efeito local e não prolonga a duração de anestésicos locais aplicados em mucosas, devido à pobre penetração.⁽¹⁾

Associação de carbidopa ou benserazida à levodopa: A doença de Parkinson, para a qual é indicado o uso de levodopa, é caracterizada patologicamente pela degeneração de neurônios dopaminérgicos da substância *nigra*, pela presença de inclusões intracitoplasmáticas conhecidas como corpúsculos de Lewy e pela redução da concentração de dopamina no corpo estriado. Essa diminuição da concentração de dopamina no corpo estriado parece estar relacionada à ocorrência das manifestações motoras da doença. A simples reposição de dopamina não é possível, pois a dopamina não atravessa a barreira hematoencefálica.⁽³⁾

A levodopa, um aminoácido de ocorrência natural, é o precursor imediato de dopamina⁽²⁾, sendo descarboxilada via dopa-descarboxilase à dopamina no cérebro, particularmente no gânglio basal.⁽³⁾ Ao contrário da dopamina, a levodopa entra no sistema nervoso central⁽²⁾ transportada ativamente por uma via saturável e que pode ser inibida por outros aminoácidos. O transporte para o sistema nervoso central também pode ser inibido por um metabólito da levodopa, a 3-O-metildopa.⁽³⁾

No entanto, após a administração oral de levodopa, a maior parte da dose é descarboxilada nos tecidos extracerebrais⁽³⁾ por enzimas periféricas.⁽²⁾ A dopamina produzida periféricamente é responsável por muitos dos eventos adversos da levodopa, como náuseas e vômitos⁽²⁾⁽³⁾ e arritmias cardíacas⁽²⁾. Somente pequenas quantidades ficam disponíveis para atravessar a barreira hematoencefálica e sofrer a conversão à dopamina⁽²⁾⁽³⁾, o que leva à necessidade de doses maiores de levodopa para atingir concentrações adequadas de dopamina no sistema nervoso central. Essas doses mais altas só aumentam ainda mais os eventos adversos relacionados à descarboxilação periférica.⁽³⁾

Consequentemente, por causa desse metabolismo periférico, a levodopa deve ser administrada com um inibidor de dopa-descarboxilase periférica, como benserazida ou carbidopa.⁽²⁾⁽³⁾ Tanto benserazida quanto carbidopa não atravessam a barreira hematoencefálica em doses terapêuticas e não interferem no metabolismo da levodopa no sistema nervoso central.⁽¹⁾⁽³⁾

Carbidopa e benserazida são inibidores

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS: SINERGIA

de dopa-descarboxilase periférica com pouca ou nenhuma atividade farmacológica quando administrados sozinhos nas doses usuais. Inibem a descarboxilação periférica da levodopa à dopamina e, por não atravessarem a barreira hematoencefálica, são produzidas concentrações efetivas de dopamina no cérebro com doses menores de levodopa.⁽²⁾ Não foi observada diferença significativa na eficácia terapêutica entre carbidopa e benserazida.⁽³⁾

Assim, seu uso combinado com a levodopa permite um aumento na concentração de dopamina no cérebro com doses menores de levodopa⁽²⁾⁽³⁾, sendo a dose necessária de levodopa geralmente diminuída em 70-80%⁽⁵⁾. Proporcionam um maior controle dos sintomas, com menos eventos adversos periféricos⁽²⁾⁽³⁾, como náuseas, vômitos e arritmias cardíacas, por bloquear a produção periférica de dopamina.⁽²⁾ Também podem proporcionar uma resposta mais rápida no início do tratamento⁽²⁾ e causar uma resposta mais suave à levodopa.⁽⁵⁾

A maioria dos especialistas declara que a associação de levodopa com um inibidor de dopa-descarboxilase é o tratamento de escolha para pacientes que necessitem de tratamento com levodopa.⁽⁵⁾ Tanto é assim que não existe formulação de levodopa sem um dos inibidores da dopa-descarboxilase.⁽¹⁾

Inibição sequencial da mesma via metabólica: Outra forma de sinergia consiste na atuação em diferentes pontos de uma mesma rota metabólica.⁽¹⁾

Associação de trimetoprima a sulfametoxazol: constitui uma das poucas associações racionais em doses fixas, contendo uma parte de trimetoprima para cinco partes de sulfametoxazol. Trimetoprima potencializa a atividade antimicrobiana da sulfa, amplia seu espectro de ação e diminui a resistência adquirida, o que se traduz em maior eficácia clínica. Isso se deve à inibição sequencial da rota de síntese do ácido fólico bacteriano.⁽¹⁾ Sulfametoxazol inibe a síntese bacteriana de ácido di-hidrofólico por competir com o ácido para-aminobenzoico (PABA), ao passo que trimeto-

prima bloqueia a conversão de ácido di-hidrofólico em ácido tetra-hidrofólico (ácido folínico), por inibir reversivelmente a enzima responsável, di-hidrofolato redutase.⁽¹⁾⁽³⁾ Assim, bloqueiam dois passos consecutivos para a biossíntese de ácidos nucleicos e proteínas essenciais para muitas bactérias, uma vez que o ácido folínico é essencial à síntese de purinas e sua falta impede a formação do DNA bacteriano. Como agentes isolados, têm ação bacteriostática, mas juntos são bactericidas.⁽³⁾

Conclusão: Interações medicamentosas merecem sempre a atenção do farmacêutico. Algumas vezes essas interações são prejudiciais, mas também podem ser benéficas e até mesmo essenciais para o sucesso do tratamento do paciente.

REFERÊNCIAS:

- 1) FUCHS, F.D.; WANNMACHER, L. *Farmacologia Clínica e Terapêutica*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2017.
- 2) SWEETMAN, S.C. (Ed). *Martindale: The Complete Drug Reference*. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Eletronic version. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 29 mai. 2019.
- 3) KLASCO, R.K. (Ed). *Drugdex System*. Greenwood Village: Truven Health Analytics Micromedex. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 29 mai. 2019.
- 4) MATTHEWS, A. *et al.* Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, v.9, 2015. Disponível em: <<https://doi.org/10.1002/14651858.CD007575.pub4>>. Acesso em 29 mai. 2019.
- 5) McEVOY, G.K. (Ed). *AHFS Drug Information*. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2017.

CENTRO DE INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS DO CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DO PARANÁ
CIM FORMANDO - Edição nº 02 - Ano XVI - 2019

Pesquisa e elaboração: Centro de Informação sobre Medicamentos.
Gerente Técnico-Científico: Jackson Carlos Rapkiewicz - CRF-PR 14.200
Farmacêuticas: Rafaela Grobe - CRF-PR 16.311 | Karin Juliana Bitencourt Zarus - CRF-PR 15.619
Diagramação: Michelly M T Lemes Trevisan
Twitter: twitter.com/cimcrfpr