

digitalizado do original: Caderno de Farmácia, v. 2, n. 1, p. 3-20, 1986

## INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA: PARTE I

OLIVEIRA, D. S.

Professora Adjunta das UFRJ e UFF

**RESUMO:** O problema das interações medicamentosas é apresentado de maneira didática, com exemplos práticos, discutindo sua significância clínica.

**UNITERMOS:** interações medicamentosas, conceitos básicos, exemplos práticos, significância clínica

**ABSTRACT: DRUG INTERACTION: PART I.** Basic concepts of drug interaction, practical examples and their clinical significance are discussed.

**KEYWORDS:** drug interaction, examples, clinical significance

### INTRODUÇÃO

Muito já foi escrito e estudado sobre interações medicamentosas e ainda mais se escreverá e estudará sobre esse assunto sempre atual. Assim sendo, vamos tentar neste artigo discutir alguns aspectos do que poderá ocorrer quando associa-se dois ou mais medicamentos. Em princípio, é de suma importância levar-se em consideração que, se um medicamento é suficiente, dois são demasiados, não só devido à possibilidade de uma interação, como também por outras boas razões a serem vistas adiante.

As interações podem afetar a absorção, distribuição, ação sobre os receptores, metabolismo ou excreção, podendo ser benéficas ou perigosas. Podem variar de pessoa para pessoa e de espécie a espécie. Podem ser de importância clínica primordial ou não ter significação nessa área.

Sabe-se que há ocasiões em que uma associação medicamentosa pode ser justificada, não importando que os dois fármacos sejam administrados na mesma formulação farmacêutica, uma vez que a segunda substância (interagente) pode ser um elemento da dieta ou ambiental.

Por exemplo:

1- para facilitar a administração de um medicamento, modificando o seu sabor ou para facilitar a sua solubilidade: os ciclamatos modificam o sabor; o propileno-glicol, a glicerina, etc. facilitam a solubilidade.

2- Para obter efeitos diversos: a associação de diuréticos ou os ansiolíticos reforçam a ação dos hipotensores;

3- Para atenuar ou impedir efeitos colaterais: a associação de saluréticos com potássio, atenuando a hipocalcemia produzida por essa classe de diuréticos.

4- Para atenuar ou impedir a resistência bacteriana: no tratamento da tuberculose emprega-se com sucesso a associação de antibióticos com quimioterápicos;

5- Para assegurar a conservação: os parabenos, clorobutanol, etc.

6) para reforçar a eficiência terapêutica: os vasoconstritores aumentam a eficiência dos anestésicos locais.

### NOÇÕES SOBRE RECEPTORES

Atualmente não se pode discutir interação de medicamentos sem uma noção do que seja receptor. A teoria do receptor torna mais compreensível a interação medicamentosa. O receptor é uma estrutura à qual se liga um fármaco para atuar, para produzir um determinado efeito: relaxamento, contração, etc. A essa estrutura onde o fármaco atua dá-se o nome de receptor. Considerando o fármaco uma estrutura química, o efeito provocado é o resultado da interação de moléculas com o objeto biológico. O receptor geralmente está na membrana ou em outro ponto da célula para produzir efeito. Na grande maioria dos casos, a ação farmacológica exige notável especificidade de estrutura química da molécula do fármaco. Isto sugere a existência de moléculas específicas no objeto biológico (**receptores específicos**) capazes de reagir caracteristicamente com as moléculas do fármaco. Assim, as forças que comandam as interações entre átomos e moléculas também comandam as

interações entre as substâncias ativas e seus receptores. As perturbações que resultam dessa ligação induzem alterações na atividade celular. As ligações podem ser fracas e muito freqüentes entre quaisquer átomos que se encontram muito próximos uns dos outros (forças de Van der Waals) ou ligações a grandes distâncias (pontes de hidrogênio). Esses dois tipos de ligação representam a base da maioria das interações fármaco-receptor. Pode-se considerar ainda as ligações que agem numa velocidade muito grande (ligações iônicas) ou as ligações formadas quando um mesmo par de elétrons é compartilhado por átomos adjacentes sendo responsáveis pela coesão de moléculas orgânicas (ligações covalentes). Devido à sua força e à dificuldade de reversão ou clivagem, os fármacos com essas ligações (covalentes) apresentam um efeito prolongado, tendendo a uma grande toxicidade.

De acordo com as alterações induzidas na atividade celular, podemos dividir os receptores em:

1- **específicos** - caracterizados pelos fármacos com os quais interagem especificamente, produzindo efeito;

2- **inespecíficos** - o fármaco é capaz de se ligar a uma estrutura, mas não há efeito farmacológico, as ligações não desencadeiam nenhuma atividade biológica seletiva;

3- às vezes, a ação farmacológica não requer especificação de estrutura química do fármaco. Nesses casos, a ação farmacológica é explicada por hipóteses que não envolvem a participação de receptores específicos. São exemplos típicos: os anestésicos gerais, os diuréticos osmóticos, os antiácidos, etc.

Dependendo da ligação "fármaco + receptor", podemos ter uma resposta ou não. Conseqüentemente, pode-se introduzir o conceito de **eficácia** ou **atividade intrínseca**, como a capacidade do fármaco de, ligado ao receptor, induzir um estímulo farmacológico. Também se pode chamar de **afinidade** a capacidade do fármaco em se fixar aos receptores.

A partir dos conceitos de eficácia e afinidade, surgem os termos agonista e antagonista:

a) **agonista** - o fármaco tem afinidade pelo receptor e eficácia

Os agonistas podem subdivididos em:

**Agonista puro** – quando da ligação do agonista com o receptor, a atividade é de máxima intensidade (atividade = 1).

**Agonista parcial** – quando da ligação do agonista com o receptor, a atividade é de intensidade menor (atividade menor do que 1).

**b) Antagonista** – o fármaco tem afinidade pelo receptor, mas não tem eficácia.

## TIPOS DE INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Genericamente, as interações podem ser classificadas em: farmacêuticas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas.

### 1 – INTERAÇÃO FARMACÊUTICA

Existem numerosas incompatibilidades, de caráter físico-químico, que originam a inativação ou a precipitação de fármacos antes de serem administrados ao paciente. Tais interações ocorrem por incompatibilidade entre substâncias ativas ou entre essas e seu veículo de administração.

Exemplos:

1.1- os sulfatos de gentamicina, antibiótico usado e "abusado", pode sofrer inativação de cerca de 50 %, 8 a 12 horas após sua associação a uma solução fisiológica contendo carbenicilina;

1.2- a inativação da gentamicina duas horas após sua combinação com a ampicilina;

1.3- a precipitação da anfotericina e eritromicina quando associadas ao soro fisiológico;

1.4- as penicilinas são inativadas por modificação do pH em solução de dextrose a 5 %, quando adicionadas de bicarbonato de sódio.

### 2- INTERAÇÃO FARMACOCINÉTICA

Quando se aplica um medicamento, sempre se espera como resultado um efeito farmacológico. Portanto, a obtenção do efeito farmacológico é, na verdade, o objetivo da aplicação de um medicamento. Evidentemente, para que isso ocorra há necessidade de administrá-lo numa determinada dose. E é lógico que, como não existem indivíduos fisiologicamente idênticos, a dose representa uma conotação estatística. Pode-se melhor defini-la como "a quantidade em peso, volume ou unidade do fármaco, que com maior freqüência produz o efeito desejado". Assim tornar-se-á bem mais fácil compreender a viabilidade da resposta a uma certa dose do medicamento, ao considerar-se a conveniência de duas relações quantitativas:

Dose  $\xrightarrow{\text{I}}$  Concentração efetiva  $\xrightarrow{\text{II}}$  Efeito farmacológico

**RELAÇÃO I DA INTERAÇÃO** – entre a dose aplicada e a concentração que o fármaco atinge em seus locais de ação (**concentração efetiva**). Do ponto de vista quantitativo esta relação é determinada pelo menos por quatro fatores: absorção, distribuição, biotransformação e eliminação.

Nunca esquecendo, contudo, que a própria doença pode afetar esses fatores, induzindo um novo fator capaz de interferir na resposta terapêutica desejada.

2.1 - Na área da **ABSORÇÃO**, são vários os mecanismos implicados: a velocidade e a quantidade absorvida, o pH local, o esvaziamento gástrico, a motilidade intestinal e as enzimas gastrointestinais.

I - É claro que, na velocidade e na quantidade de fármaco absorvido, os alimentos podem interferir.

Exemplos:

afetando a velocidade, mas não a quantidade: o ácido acetilsalicílico (Aspirina®) e as sulfonamidas;

afetando a quantidade absorvida: as tetraciclina. Há alguns anos, os comprimidos de tetraciclina eram fabricados com sais de cálcio, levando à formação de um sal insolúvel de cálcio do antibiótico, o que dava como resultado uma absorção deficiente e níveis sanguíneos baixos e inconstantes. Essa interação foi eliminada ao se mudar a formulação do comprimido.

Nesse particular, deve ser lembrado que, como os medicamentos antiácidos são vendidos sem receita, os géis de hidróxido de alumínio, sais de cálcio, de magnésio e de ferro formam quelatos com esse grupo de antibióticos, dificultando sua absorção. O mesmo ocorre quando esses antibióticos são ingeridos com leite.

II - A modificação do pH gástrico repercute na ionização e na solubilidade do fármaco e, portanto, na facilidade de difusão através da mucosa. Sabe-se que um eletrólito ácido se difunde melhor em meio ácido e que, portanto, é absorvido melhor na mucosa gástrica; o contrário sucede com os eletrólitos básicos. O uso de antiácidos não só altera o pH do meio e o grau de ionização das substâncias como também sua solubilidade, desagregação, etc. A alcalinização aumenta a ionização dos ácidos, diminuindo sua absorção, favorecendo sua solubilidade e difusão. Alguns modificam a motilidade gastrointestinal ou formam quelatos, insolúveis e inabsorvíveis com certos fármacos, tornando-se difícil explicar ou prever determinadas interações. Os antiácidos diminuem o efeito dos barbitúricos, das tetraciclina (já discutidas), dos anticoagulantes, do ácido acetilsalicílico, etc.

III e IV - A lentidão do esvaziamento gástrico retarda a ação dos fármacos em nível intestinal e, portanto, o tempo de absorção máxima. A atropina e outros anticolinérgicos retardam o esvaziamento gástrico, aumentam ou diminuem a absorção de uma segunda substância ativa, dependendo do fato desta ser ou não ser absorvida no estômago ou intestino. Exemplos: a propantelina diminui o peristaltismo, aumentando a absorção dos digitálicos; a metoclopramida estimula o esvaziamento gástrico, podendo acelerar a absorção intestinal de alguns fármacos.

O aumento do peristaltismo produzido por laxantes e outros fármacos pode reduzir o tempo de dissolução ou absorção de comprimidos revestidos ou de liberação lenta. De mais a mais, o abuso, de laxantes conduz à perda de potássio, potencializando a toxicidade dos digitálicos.

V - a absorção gastrointestinal pode ser impedida por mecanismos diferentes dos de associação direta. Por exemplo, a flora intestinal é capaz de alterar muitos fármacos, por meio de uma variedade de alterações bioquímicas, como hidroxilação, descarboxilação e hidrólise de ésteres. Os antibióticos que atuam na flora intestinal podem abolir algumas dessas reações e, portanto, alterar os níveis finais do fármaco no plasma; em teoria a alteração microbiana de um fármaco em alguns casos poderia aumentar, e em outros diminuir sua absorção. Os antibióticos de largo espectro, ao destruírem a flora que sintetiza a vitamina K, potencializam os anticoagulantes orais.

2.2 - No que diz respeito à **DISTRIBUIÇÃO**, os fármacos são distribuídos aos vários locais do organismo através da corrente sanguínea. No início a substância ativa é transportada rapidamente para os tecidos de alto fluxo sanguíneo (cérebro, fígado e rins) e posteriormente redistribuída para tecidos de baixo fluxo sanguíneo, mas de alta afinidade pelo fármaco (músculos e gordura). Estas substâncias ativas se ligam particularmente à albumina, aos tecidos, às proteínas plasmáticas e aos receptores. Essa ligação constitui fator muito importante na determinação da intensidade e da duração do efeito do medicamento, como também um local freqüente de interação. A fração do fármaco ligada à proteína diminui, seja quando a sua concentração plasmática aumenta, seja quando ocorre diminuição das proteínas séricas, ou nos casos em que se faz a administração de uma segunda substância ativa que se ligue no mesmo local.

Devido ao fato de que vários fármacos podem unir-se a um mesmo sítio nas proteínas plasmáticas (sobretudo na albumina), é possível que um fármaco desloque outro do sítio em que estava fixado, aumentando sua fração livre no sangue; como a forma livre é a forma ativa do

fármaco, há aumento da sua atividade terapêutica (ou tóxica, se o índice terapêutico é pequeno).

A concorrência entre diferentes fármacos pelos mesmos sítios de ligação nas proteínas plasmáticas tem conseqüências importantes, especialmente quando alguns destes fármacos têm uma união fracional muito alta para os níveis plasmáticos terapêuticos. Considera-se o fármaco "A", com união fracional baixa, por exemplo, 30 %. Se o fármaco "B" desloca 10 % do fármaco "A" de seu sítio de ligação, resultado claro seria só o aumento da quantidade de fármaco que está livre na circulação, de 70 para 73 %, uma mudança que é desprezível. Mas, se o fármaco "A" está 98 % ligado e se desloca 10 %, o resultado será o aumento da quantidade livre de 2 para 12 %, um aumento de seis vezes. Visto que o fármaco livre tem acesso aos sítios de ação (ou de toxicidade) nos tecidos, tal deslocamento poderia ter uma significação clínica muito grande.

Em geral são as substâncias ativas ácidas que se ligam às proteínas plasmáticas e deslocam outros fármacos. Alguns exemplos são de considerável importância clínica:

a) fenilbutazona, oxifenbutazona, sulfisoxazol, clofibrato e azapropazona deslocam os anticoagulantes orais, produzindo uma diminuição do tempo de protrombina, em outras palavras, aumentam a potência dos anticoagulantes. Os pacientes que recebem anticoagulantes, em geral, são vigiados de forma cuidadosa e contínua (ou assim deveriam ser);

b) fenilbutazona, oxifenbutazona, salicilatos e sulfonamídicos deslocam os hipoglicemiantes orais e aumentam sua atividade;

c) nas crianças prematuras o sistema de conjugação, responsável pela combinação da bilirrubina com o ácido glicurônico, é deficiente, tornando hidrossolúvel o produto resultante desta conjugação e facilitando sua excreção. Assim, uma deficiência metabólica pode levar a um nível elevado e prolongado de bilirrubina. A situação piora pelo alto grau de formação de bilirrubina durante os primeiros dias depois do nascimento, fenômeno atribuível à destruição do excesso de eritrócitos presentes no feto. Uma grande fração da bilirrubina do organismo une-se às proteínas plasmáticas, evitando a sua penetração nos tecidos. Os fármacos sulfonamídicos e a vitamina K, que também são capazes de se unir a proteínas plasmáticas, interagem nos mesmos sítios que as moléculas de bilirrubina. Quando estes fármacos são administrados, a competição pelos sítios de ligação leva a um deslocamento considerável de bilirrubina e essa passa livremente aos tecidos. A entrada de bilirrubina no cérebro produz um transtorno muito grave conhecido como Kernicterus, freqüentemente fatal. Na medida em

que a sulfonamida é eliminada, a bilirrubina plasmática une-se de novo à proteína.

2.3 - As interações de fármacos associados com o metabolismo (área da **BIOTRANSFORMAÇÃO**) podem ocorrer por indução ou inibição enzimática.

#### A - Indução enzimática

Algumas enzimas intervêm com grande freqüência na metabolização dos fármacos como o sistema de oxidases, que utiliza o citocromo P450 e a glicuroniltransferase, que serve para conjugar o fármaco com o ácido glicurônico. Em geral, um composto pode provocar indução enzimática se for lipossolúvel no pH fisiológico, se não for metabolizado com rapidez e se encontrar razoavelmente ligado a proteínas. Esse composto, de caráter lipofílico, tem a capacidade de estimular a síntese das enzimas próprias dos microsomas hepáticos. A repercussão clínica é óbvia:

A.1 - se o metabolismo de um fármaco serve para inativá-lo, a indução reduzirá a atividade terapêutica, sendo preciso aumentar a sua dose para manter o efeito. Os fármacos que mais freqüentemente produzem indução enzimática são: barbitúricos, glutetimida, hidantoínas, carbamazepina, meprobamato, clordiazepóxido, clorpromazina, rifampicina, griseofulvina e etanol.

Pode-se exemplificar com o fenobarbital que, sabidamente, aumenta o metabolismo de mais de 60 substâncias diferentes. Ele estimula a síntese da UDP-glicuroniltransferase, os processos de oxidação, etc. e, como conseqüência do aumento do metabolismo, ocorrerá diminuição do nível plasmático de algumas substâncias do tipo dos anticoagulantes orais, corticosteróides, estrógenos, digitoxina, os próprios anticonvulsivantes, etc.

A.2 - se o metabólito é mais ativo terapeuticamente que seu precursor, a indução aumentará o efeito terapêutico. A importância será maior se o fármaco induzido for administrado por via oral. Exemplos: fenacetina dando acetaminofeno, fenilbutazona dando oxifenbutazona, alprenolol dando 4-hidróxi-alprenolol, femproporex dando anfetamina, etc.

A.3 - se o metabólito é mais tóxico, a indução incrementará a toxicidade do fármaco. Exemplo: o halotano e a isoniazida, na presença de fenobarbital ou de outros indutores, originam metabólitos hepatotóxicos em maior quantidade.

#### B - Inibição enzimática

Um fármaco pode inibir o metabolismo e outro por: ocupar o sítio da enzima metabolizante ou por inativação da enzima.

Sabe-se que um fármaco pode inibir o metabolismo de outros ou de um hormônio, neurotransmissor ou outro composto endógeno.

Os inibidores produzem diminuição da metabolização de um outro fármaco. A conseqüência clínica da inibição enzimática é o aumento da intensidade e/ou duração da ação, com o conseqüente perigo de serem alcançados níveis tóxicos. Freqüentemente essa inibição é o propósito da administração do fármaco. Vários exemplos podem ser citados, alguns de utilidade terapêutica, outros não:

B.1 - dissulfiram - inibe a desidrogenase aldeídica determinando sintomas desagradáveis, que desencorajam os alcoólatras pelo acúmulo de acetaldeído. Não só o dissulfiram produz acúmulo de acetaldeído em presença de etanol, mas também o metronidazol, cloranfenicol, ácido etacrínico, etc.

B.2 - alopurinol - é um inibidor da xantina-oxidase, que evita a formação do ácido úrico, isto é, o alopurinol inibe a oxidação da purina a ácido úrico na gota. Entretanto, a azatioprina e a 6-mercaptopurina podem ser metabolizadas em compostos menos tóxicos pela xantina-oxidase. Se o alopurinol for administrado concomitantemente, uma toxicidade grave pode aparecer. O alopurinol inibe o metabolismo, aumentando a atividade dessas substâncias.

B.3. - benzerazida - é um inibidor da dopa-descarboxilase periférica. Dos diversos métodos tentados para corrigir a deficiência de dopamina no cérebro do parkinsoniano, a administração do precursor imediato da dopamina, a levodopa, é a terapia mais correta, uma vez que a dopamina não atravessa a barreira hematoencefálica. Acredita-se que o efeito terapêutico da levodopa reflita a normalização de dopamina no corpo estriado do hipotálamo. O neurônio dopaminérgico lesado, que normalmente deve sintetizar dopamina a partir da fenilalanina ou a partir da tirosina, pode fazê-lo mais facilmente a partir da dopa.

Atualmente, com a finalidade de obter a mesma eficácia com doses menores e prolongar a ação antiparkinsoniana da levodopa, administra-se levodopa associada com um inibidor da dopa-descarboxilase.

B.4 - os inibidores da acetilcolinesterase, tendo a eserina, neostigmina, piridostigmina, etc., como exemplos, impedem a hidrólise da acetilcolina, aumentando seus efeitos. Eles aumentam a efetividade do neurotransmissor colinérgico, na união neuromuscular, em casos de miastenia grave. Outros exemplos são os inibidores "irreversíveis" da acetilcolinesterase, como a parationa, que produzem efeitos tóxicos.

B.5 - os inibidores da monoaminoxidase (IMAO) - em nível intestinal eles atuam aumentando a quantidade das aminas simpatomiméticas, tais como a tiramina dos alimentos (queijos, sardinhas, etc.). Os IMAO são antidepressivos, mas tornam-se especialmente incômodos por duas razões:

porque induzem a acumulação intraneuronal de norepinefrina e dopamina, que podem ser depois liberadas em quantidades "explosivas" por um grande número de substâncias simpatomiméticas de ação indireta (anfetamina, efedrina, tiramina, pseudo-efedrina, etc.) e também porque inibem, de forma irreversível, outras enzimas metabolizantes, o que amplia o número de fármacos com os quais podem interagir: opiáceos, antidepressivos tricíclicos, anestésicos, etc. No primeiro caso, a reação é de caráter tipicamente adrenérgico; no outro pode chegar à agitação, hipotensão, taquicardia, hiperpirexia, convulsão e coma.

B.6 - o ácido *p*-aminosalicílico (PAS), a isoniazida, o álcool, o cloranfenicol, a bisidróxi-cumarina, o dissulfiram, o metilfenidato, o fenilbutazona, o feniramidol e as sulfonamidas reduzem o metabolismo hepático da difenilidantoína e, se um inibidor for introduzido, a toxicidade do anticonvulsivante pode desenvolver-se rapidamente. Por outro lado, se o paciente estiver inicialmente estabilizado com a difenilidantoína e um inibidor, ataques podem aparecer com rapidez se o inibidor for retirado. A isoniazida inibe a hidroxilação da difenilidantoína e a administração simultânea desses fármacos pode causar as reações tóxicas da difenilidantoína. Os pacientes mais susceptíveis em mostrar sinais de sobredoseagem da difenilidantoína, quando recebem ambos os fármacos, são os acetiladores lentos da isoniazida, exemplificando uma predisposição genética a uma interação farmacológica.

B.7 - a bisidróxi-cumarina (dicumarol), o feniramidol e a fenilbutazona inibem o metabolismo da tolbutamida. O dicumarol, por exemplo, inibe enzimaticamente a tolbutamida, aumentando seu efeito hipoglicemiante; a tolbutamida desloca o dicumarol de sua ligação protéica, acarretando aumento do efeito anticoagulante.

B.8 - O cloranfenicol, o dicumarol, a fenilbutazona, a oxifenbutazona e o sulfafenazol inibem o metabolismo dos hipoglicemiantes orais, a fenilbutazona e a oxifenbutazona deslocam essas substâncias dos seus sítios de ligação.

B.9 - o álcool etílico, o alopurinol, o cloranfenicol, o dissulfiram, a fenilbutazona, a oxifenbutazona e o metronidazol inibem o metabolismo dos anticoagulantes orais.

B.10 - o ácido fólico tem que ser hidrolisado a monoglutamato antes que seja absorvido. A difenilidantoína inibe esta hidrólise e, portanto, diminui a absorção do ácido fólico. Assim, durante a terapia a longo prazo da epilepsia com difenilidantoína, algumas vezes se observa deficiência de ácido fólico, manifestada por anemia megaloblástica quando o ácido fólico é

aplicado para sanar a deficiência, o nível de difenilidantoína diminui o suficiente para produzir aumento de frequência das convulsões. Esse efeito do ácido fólico pode ser devido a uma estimulação do metabolismo da difenilidantoína; quando a ingestão de ácido fólico é reduzida e se aumenta a dose diária do anticonvulsivante, o nível de difenilidantoína alcança o limiar tóxico.

Pode-se concluir então que a inibição de enzimas que metabolizam substâncias produzidas pelo próprio organismo é também aproveitada com fins terapêuticos, essa medicação pode envolver os inibidores da acetilcolinesterase, da xantina-oxidase, da monoaminoxidase, da dopadescarboxilase e da anidrase carbônica.

2.4 - Sabe-se que, em termos de importância quantitativa, as vias principais de eliminação são a urinária e a biliar. As interações de drogas podem alterar a excreção de outras substâncias ativas, devido ao aumento ou a diminuição da filtração glomerular, da secreção tubular ou da reabsorção tubular passiva ou ativa e ainda modificando o pH do meio.

Os processos fundamentais através dos quais os rins excretam solutos dissolvidos no sangue são a filtração glomerular e a secreção tubular.

I - filtração glomerular - por esse processo são eliminadas pequenas moléculas não-ligadas às proteínas;

II - secreção tubular - processo ativo no qual as moléculas são transportadas através das células tubulares para a urina tubular. Esse sistema de transporte é comum para diversos fármacos de caráter ácido, os quais podem competir entre si, perturbando o transporte e provocando acumulação. Assim, dois mecanismos são propostos: um para ácidos fracos e outro para bases fracas. Alguns medicamentos são excretados ativamente pelos túbulos renais: ácido acetilsalicílico, sulfonamidas, sulfonilurêias, metotrexato, acetazolamida, diuréticos tiazídicos, probenecida, fenilbutazona, indometacina, penicilina, etc.

A interação de fármacos pode originar-se da competição pelos seus sítios de transporte. Um fármaco pode bloquear a excreção renal de outro, ao competir pelo mesmo sistema de transporte tubular; assim, a probenecida bloqueia a secreção de penicilinas, de algumas cefalosporinas e da indometacina, prolongando o nível plasmático dessas substâncias.

O transporte e a eliminação do metotrexato (antineoplásico) são inibidos por salicilatos,

probenecida e sulfas, o que pode produzir efeitos tóxicos muito sérios.

O transporte e a eliminação da furosemida, sulfimpirazona e do ácido *p*-aminobenzoico (PAS) são inibidos pela probenecida.

O transporte e a eliminação das tiazidas e da furosemida são inibidos pela fenilbutazona e pela indometacina.

Como se pode deduzir, as conseqüências clínicas dessas interações são importantes:

- prolongamento da ação terapêutica e, potencialmente, da ação tóxica;

- redução ou supressão da ação terapêutica quando essa tem lugar no próprio rim. Exemplos: redução da ação diurética das tiazidas em presença da indometacina; redução da ação uricosúrica de diversos compostos em presença de doses baixas de ácido acetilsalicílico;

III - o **terceiro processo** não é, na verdade, de excreção, mas sim de reabsorção tubular de água, de não-eletrólitos e de eletrólitos não-ionizados (conforme o grau de solubilidade lipídica). A reabsorção pode ser controlada pela alteração do pH urinário, o que significa dizer que um fármaco que afete o pH urinário pode comprometer a excreção de outro, configurando assim um caso típico de interação. O pH é de importância clínica fundamental se o pKa do fármaco "afetado" ou do metabólito ativo estiver na faixa 3,0 a 7,5 para ácidos e 7,5 a 10,0 para bases, e se uma proporção significativa do fármaco ou seus metabólitos é normalmente excretada na urina. Os fármacos fracamente ácidos são rapidamente excretados se a urina é relativamente alcalina; o inverso é verdadeiro para fármacos básicos, que necessitam de urina ácida.

Exemplos:

a) a meia-vida da anfetamina (base fraca) é duplicada quando o pH é aumentado de 5,0 para 8,0;

b) o *clearance* [depuração (Editor)] renal da quinidina é reduzido para 1/10 do valor esperado quando um pH abaixo de 6,0 é aumentado para 7,5;

c) a alcalinização da urina (com antiácidos) aumenta a excreção de salicilatos e do fenobarbital;

d) a acidificação da urina (com cloreto de amônio ou com ácido ascórbico) aumenta a eliminação de anfetaminas, efedrina, quinidina e nicotina.