

### **3. Sinergismo v.s. aditividade e potencialização**

*François Noël - Matéria publicada na Newsletter da SBFTE, em Março 2014*

Já que a legislação brasileira restringiu o uso de *combinações em dose fixa*<sup>1</sup>, alguns das quais estariam sem fundamento racional, é importante ressaltar a existência e fundamentação de combinações (*princípios ativos diferentes em uma mesma forma farmacêutica*) e associações (*princípios ativos diferentes em formas farmacêuticas diferentes*) com eficácia comprovada. O exemplo mais conhecido é certamente o combate à AIDS<sup>2</sup>, baseado tradicionalmente no uso de coquetéis de diferentes fármacos (*associações* de diferentes medicamentos). Exemplificando uma mudança de estratégia (de *associações* para *combinações* de fármacos), o FDA aprovou em 2012 um medicamento (Stribild®) sob forma de comprimido contendo a combinação em dose fixa de quatro fármacos anti-AIDS (elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, tenofovir disoproxil fumarate)<sup>3</sup>.

Em função do exposto, achamos importante rever algumas noções sobre aditividade e sinergismo, temas pouco abordados em livros textos de Farmacologia e até mesmo pela IUPHAR<sup>4</sup>, razão pela qual existe certa imprecisão no uso destes termos como demonstrado pelo título desafiador do artigo “*O que é sinergismo ?*” publicado numa das mais tradicionais revistas de farmacologia<sup>5</sup>.

Falaremos de **sinergismo** quando o efeito da combinação (ou associação) de dois fármacos é superior àquele esperado baseado na simples aditividade. Portanto, o primeiro passo é de definir precisamente o que entendemos por aditividade (interação nula), o que poderia parecer uma questão simples de resolver mas que na prática se torna um pouco complicada ainda mais devido à falta de consenso. Para simplificar, podemos considerar que existem duas alternativas: aditividade de efeitos e aditividade de doses<sup>6-8</sup>. A **aditividade de efeitos** (utilizada pela ANVISA<sup>9</sup>, *infelizmente*<sup>8</sup>) significa que o efeito resultante da associação/combinação de dois fármacos é a soma aritmética dos efeitos individuais. No caso da **aditividade de doses** (*aditividade de Loewe*, geralmente utilizada em Farmacologia básica e clínica através de análise isoblográfica<sup>10</sup>), o efeito da associação/combinação é o efeito previsto baseado nas potências (e doses) dos dois fármacos: neste caso, considera-se que existe aditividade quando um fármaco (o menos potente) atua como se fosse uma simples forma diluída do outro.

Uma vez entendido o(s) significado(s) de tal fenômeno, podemos refletir sobre a natureza dos mecanismos envolvidos no sinergismo entre dois fármacos. Na realidade, a interação pode ocorrer tanto na etapa farmacocinética (geralmente durante o processo de metabolização) quanto na etapa farmacodinâmica. No primeiro caso, o exemplo mais frequente é de inibição enzimática quando um fármaco inibe o metabolismo do outro, como no caso da associação entre ritonavir e saquinavir. Neste caso, o ritonavir inibe a intensa metabolização do saquinavir, via a enzima CYP3A4, aumentando assim a sua concentração plasmática e o seu tempo de meia-vida. No segundo caso, podemos ter um efeito final resultante da ação de dois fármacos em alvos moleculares distintos, como no caso do intenso sinergismo observado para os efeitos antinociceptivos da fentolamina e do paracetamol<sup>6</sup>.

Finalmente, resta saber como podemos avaliar, na prática, o tipo de interação que existe quando se usa uma combinação de dois (ou mais) fármacos. Geralmente, abre-se mão de modelos empíricos que necessitam apenas de informação sobre as doses (ou concentrações) usadas e os efeitos observados dos dois fármacos além de uma relação quantitativa entre dose e resposta, selecionada empiricamente<sup>6,7</sup>. Uma vez definido o critério a ser usado para definir uma interação nula, podemos concluir que efeitos maiores do que esperados indicam sinergismo enquanto que efeitos idênticos e menores indicam aditividade e antagonismo, respectivamente<sup>6,7</sup>. Caso se opta pelo critério de aditividade de doses, podemos usar a clássica análise isobolográfica introduzida por Loewe (*um isobolograma é um gráfico bidimensional com as doses dos fármacos A e B nas coordenadas, em que diferentes linhas, os isoboles, conectam as diferentes combinações de doses que produzem a mesma intensidade de efeito*)<sup>6,10</sup>. A situação é um pouco mais complexa ainda devido à necessidade de haver algum teste estatístico além da avaliação gráfica qualitativa<sup>6,10</sup>.

Para terminar, é importante ressaltar que o termo “potencialização” (*potenciação*) deveria ser usado, somente, em caso de associação/combinação entre um fármaco A, que tem um efeito, e um fármaco B sem efeito próprio, quando o efeito resultante é maior do que o efeito de A sozinho<sup>8</sup>.

#### Referências:

1. ANVISA, Resolução - RDC Nº 210, de 2 de Setembro de 2004.

2. Sühnel J. Evaluation of synergism or antagonism for the combined action of antiviral agents. *Antiviral Res.* 13: 23–39, 1990.
3. <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm317004.htm> (consultado em: 29/02/2014).
4. Neubig R.R., Spedding M., Kenakin T., Christopoulos C. International Union of Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification. XXXVIII. Update on Terms and Symbols in Quantitative Pharmacology. *Pharmacol. Rev.* 55: 597–606, 2003.
5. Berenbaum M.C. What is synergism ? *Pharmacol. Rev.* 41: 93-141, 1989.
6. Tallarida R.J. Drug Synergism: Its Detection and Applications. *J. Pharmacol. Ther.* 298: 865–872, 2001.
7. Groten J.P., Feron V.J., Sühnel J. Toxicology of simple and complex mixtures. *Trends Pharmacol. Sci.* 22: 316-322, 2001.
8. Chou T.C. Theoretical Basis, Experimental Design, and Computerized Simulation of Synergism and Antagonism in Drug Combination Studies. *Pharmacol. Rev.* 58: 621–681, 2006.
9. ANVISA, Guia para Registro de Novas Associações em Dose Fixa. 1<sup>a</sup> edição, 2010.
10. Tallarida R.J. Revisiting the Isobole and Related Quantitative Methods for Assessing Drug Synergism. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 342: 2–8, 2012.