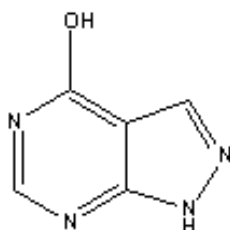


# ALOPURINOL

## ANTIGOTOSO / HIPOURICEMIANTE



**Fórmula Molecular:** C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N<sub>4</sub>O  
**Peso Molecular:** 136,1  
**Nome Químico:** 1H-Pirazolo[3,4-d]pirimidina-4-ol.

### Propriedades

Ao contrário dos uricosúricos que aumentam a excreção renal de urato, o **Alopurinol** é um inibidor seletivo das etapas terminais da biossíntese de ácido úrico. Como a produção excessiva de ácido úrico é um fator contribuinte na maioria dos pacientes com gota e constitui uma característica da maioria dos tipos de hiperuricemia secundária, o **Alopurinol** constitui uma abordagem terapêutica racional. Mostra-se eficaz no tratamento da hiperuricemia primária da gota, bem como da hiperuricemia secundária, distúrbios hematológicos e terapia antineoplásica.<sup>3</sup>

### Mecanismo de Ação

O **Alopurinol** e seu principal metabólito ativo, o oxipurinol (aloxantina), inibem a xantina oxidase que é a enzima que cataliza a conversão da hipoxantina em xantina e a conversão da xantina em ácido úrico; assim a síntese de ácido úrico se reduz, diminuindo os níveis plasmáticos e a excreção renal deste e aumenta as concentrações plasmáticas e a excreção renal dos precursores mais solúveis das oxipurinas. A redução dos níveis de ácido úrico auxilia a mobilização dos depósitos de uratos dos tecidos. A síntese de purinas também é inibida.<sup>1,5</sup>

Em baixas concentrações, o **Alopurinol** é um substrato e inibidor competitivo dessa enzima; em altas concentrações, atua como inibidor não-competitivo. O oxipurinol é um inibidor não-competitivo da enzima; a produção desse composto, associada à sua longa permanência nos tecidos, é responsável por grande parte da atividade farmacológica do **Alopurinol**.<sup>2,3</sup>

Na ausência de **Alopurinol**, o conteúdo urinário de purinas consiste quase unicamente em ácido úrico. Durante o tratamento com **Alopurinol**, as purinas urinárias dividem-se entre a hipoxantina, a xantina e o ácido úrico. Como cada um deles tem sua solubilidade independente, a concentração de ácido úrico no plasma é reduzida sem expor o trato urinário a uma sobrecarga excessiva de ácido úrico e à probabilidade de formação de cálculos. Ao reduzir a concentração plasmática de ácido úrico abaixo de seu limite de solubilidade, o **Alopurinol** facilita a dissolução dos tofos e impede o desenvolvimento ou a progressão da artrite gotosa crônica. A formação de cálculos de ácido úrico praticamente desaparece com a terapia, impedindo o desenvolvimento da nefropatia.<sup>3</sup>

### Farmacocinética

Sofre absorção relativamente rápida após ingestão oral, sendo sua biodisponibilidade de 90%, com obtenção de concentrações plasmáticas máximas de **Alopurinol** em 60-90 min e de **Alopurinol** mais metabólito ativo em 3 a 4h. Cerca de 20% do fármaco é excretado nas fezes em 48-72h, presumivelmente na forma não-absorvida. O **Alopurinol** é rapidamente depurado do plasma com meia-vida de 1-2h,

primariamente por conversão em oxipurinol. Menos de 10% de uma dose única ou cerca de 30% do fármaco ingerido durante o tratamento prolongado é excretado de modo inalterado na urina. O oxipurinol é lentamente excretado na urina por equilíbrio efetivo da filtração glomerular e reabsorção tubular sensível à probenecida. A meia-vida plasmática do oxipurinol é de 18-30h em pacientes com função renal normal, porém aumenta proporcionalmente à redução da filtração glomerular nos pacientes com comprometimento renal.<sup>1,2,3</sup>

Em geral não ocorre deposição tecidual de xantina e de hipoxantina durante a terapia com **Alopurinol**, devido à rápida depuração renal das oxipurinas.<sup>3</sup>

O **Alopurinol** e seu metabólito ativo, oxipurinol, distribuem-se na água corporal total, à exceção do cérebro, onde sua concentração corresponde a cerca de 33% daquela dos outros tecidos. Ambos os compostos não se ligam às proteínas plasmáticas. As concentrações plasmáticas do **Alopurinol** e de seu metabólito ativo não se correlacionam bem com os efeitos terapêuticos ou tóxicos.<sup>3</sup>

A redução do ácido úrico começa a ocorrer em 1 a 3 semanas, mas pode demorar 6 a 12 meses para efeitos significativos.<sup>4</sup>

### **Indicações**

Adultos: hiperuricemias primárias e secundárias; gota (artrite gotosa, nefropatia gotosa por ácido úrico); nefropatia errática; nefrolitíase por ácido úrico; cálculos renais de cálcio, recorrentes; cálculos renais de urato; metaplasia mielóide ou outras discrasias sangüíneas.

Crianças e adolescentes: nefropatia por ácido úrico durante o tratamento da leucemia.

Não deve ser iniciado o tratamento durante um ataque agudo de artrite gotosa; deve ser introduzido em pequenas doses para minimizar o risco de desencadear esses ataques. Recomenda-se também a administração profilática concomitante de colchicina no decorrer e, algumas vezes, depois dos primeiros meses de tratamento.<sup>1,3,4</sup>

### **Dose**

Dose usual: 100 a 300mg/dia; podendo ser aumentada, em casos isolados, de 600 a 900mg/dia.

Dose inicial: 100mg/dia; aumentada a intervalos semanais em incrementos de 100mg, até atingir uma dose máxima de 800mg/dia.

Dose de manutenção para adultos: 200-300mg/dia, para pacientes com gota leve e de 400-600mg/dia, para aqueles com gota tofácea moderadamente grave.

Crianças – com hiperuricemia secundária associada ao câncer: 10 a 20mg/kg/dia até um máximo de 400mg/dia.

Profilaticamente para reduzir a hiperuricemia e evitar a deposição de urato ou a formação de cálculos renais em pacientes com leucemias, linfomas ou outros processos malignos, particularmente quando se inicia a terapia antineoplásica ou a radioterapia - 600-800mg/dia, durante 2-3 dias, juntamente com ingestão elevada de líquidos.

As doses acima de 300mg devem ser administradas em doses fracionadas. Deve-se reduzir a posologia nos pacientes com comprometimento renal proporcionalmente à diminuição da filtração glomerular. <sup>2,3</sup>

Ingerir após as refeições, para minimizar o risco de irritação gástrica e manter uma ingestão de líquido adequada para prevenir a formação de depósitos de xantinas. <sup>1,2</sup>

### Reações Adversas

As mais freqüentes são: dermatite alérgica, urticária e prurido. <sup>4</sup>

As raras ou muito raras: febre, vertigem, sonolência, cefaléia; anorexia, diarreia, náuseas, vômitos, dor gástrica, icterícia; aumento transitório das enzimas hepáticas, hepatite, trombocitopenia, insuficiência renal, cálculos renais de xantina; anemia, anemia aplástica, agranulocitose, eosinofilia; dermatite esfoliativa, eritema multiforme, necrólise epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell, onicólise, queda de cabelos; vasculite, neurite periférica, retinopatia, catarata, epistaxe, miopatia, artralgia. <sup>2, 3,4</sup>

A incidência dos ataques de artrite gotosa pode aumentar durante os primeiros meses de terapia, em consequência da mobilização das reservas teciduais do ácido úrico. A co-administração de colchicina ajuda a suprimir esses ataques agudos. Após a redução das reservas teciduais excessivas de ácido úrico, a incidência dos ataques agudos diminui. <sup>1,3</sup>

### Precauções

Devem ser evitados os alimentos com alto teor de purinas (sardinhas, enchova) e quantidades elevadas de álcool. Os pacientes com cálculos de ácido úrico ou nefropatia por ácido úrico devem ingerir, pelo menos, 2 litros de líquido por dia e manter o pH urinário entre 6,4 e 6,8. Não deve ser utilizado para tratamento de ataque agudo de gota. <sup>1</sup>

O tratamento deve ser interrompido imediatamente se ocorrer alguma reação dermatológica ou outros sinais de alergia. Deve-se retornar cautelosamente ao tratamento com doses baixas, quando as reações dermatológicas leves desaparecerem e não retornar se o paciente tiver apresentado outras formas de reação alérgica. É aconselhado ter precaução em pacientes que recebem tratamento para hipertensão ou insuficiência cardíaca, já que podem apresentar disfunção renal concomitante. <sup>2</sup>

### Interações

**Alopurinol** associado com citostáticos aumenta a incidência de discrasias sangüíneas; possibilita o aumento da toxicidade da Ciclofosfamida; potencializa a ação de mercaptopurinas, azatioprina, dicumarínicos, clorpropamida, aumentando o risco de toxicidade; aumenta os efeitos dos anticoagulantes, mas parece que não interage com a Warfarina. Quando associados a inibidores da ECA, aumentam a predisposição a reações de hipersensibilidade, incluindo síndrome de Stevens-Johnson, erupções cutâneas, febre e artralgiás. A associação de **Alopurinol** e ampicilina ou amoxicilina pode aumentar a freqüência de reações alérgicas a estes fármacos. O hidróxido de alumínio inibe a resposta ao **Alopurinol**. Quando se associa **Alopurinol** à álcool, pode ser afetada a capacidade de dirigir veículos ou o manuseio de máquinas. A ação do Alopurinol é atenuada pela sulfopirazona, o probenecida e benzobromarona. A administração concomitante de teofilina e **Alopurinol** resulta em aumento do

acúmulo de um metabólito ativo da teofilina, a 1-metilxantina; além disso, a concentração plasmática de teofilina pode aumentar. <sup>1, 3,4</sup>

Os fármacos que podem aumentar as concentrações de ácido úrico, ácido acetilsalicílico e os salicilatos, podem diminuir a eficácia do **Alopurinol** e em geral devem ser evitados em casos de hiperuricemia e gota. <sup>2</sup>

### Contra-indicações

É contra-indicado para pacientes que apresentaram efeitos colaterais graves ou exantema cutâneo por hipersensibilidade devido ao medicamento, bem como para gestantes (o efeito da droga sobre o feto humano não é conhecido), lactantes (é distribuída no leite materno) e crianças, à exceção daquelas com neoplasias malignas ou determinados erros inatos do metabolismo das purinas. <sup>1,4</sup>

### Sugestões de Excipientes

Lauril sulfato de sódio .....	1,5%
Dióxido de silício coloidal .....	1%
Lactose monohidratada qsp.....	100%

### Referências Bibliográficas

1. P.R. Vade-Mécum. 7ª ed. São Paulo: Soriak, 2001.
2. Martindale. 1ª Ed. Barcelona: Pharma Editores, 2003.
3. GOODMAN, L. S.; GILMAN, <sup>a</sup> (Ed.). As bases farmacológicas da terapêutica. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2003.
4. FONSECA, A.L. Guia de Medicamentos 2006. Belo Horizonte: Fundação Ezequiel Dias/Secretaria de Saúde de Minas Gerais, 2006.
5. NIAZI, S.K. Handbook of Pharmaceutical Formulations. 1st ed. Boca Raton, FL: CRC Press, 2004, vol 1. p. 45-46.