

Prescrições médicas e período gestacional: uma luz no final do túnel?

Med 3P

Nathalia Tobias Antonello

nathalia.antonello@hotmail.com

Profa. Dra. Alexandra Czepula

RESUMO: As mulheres grávidas constituem uma população especial e vulnerável no que diz respeito à utilização de terapias medicamentosas. Causa esta pela infinidade de mudanças fisiológicas e metabólicas que variam com o decorrer no período gestacional, mediadas por hormônios e, também pelo não conhecimento do efeito da maioria das drogas para o feto, por questões éticas. Nem todos os medicamentos são seguros para serem administrados durante a gravidez. Alguns medicamentos podem causar defeitos de nascença, perda de gravidez, prematuridade, morte infantil ou deficiências de desenvolvimento. O uso de medicamentos nesse grupo é, cada vez, mais comum com o passar das décadas, com um grande número de gestantes utilizando algum tipo de medicamento (SILVA, 2019). Nos Estados Unidos, por exemplo, 9 de 10 mulheres grávidas utiliza pelo menos algum medicamento ao longo da gravidez. Os dados sobre fármacos voltados a esse grupo são escassos, o que dificulta a sua utilização. Existem obstáculos em determinar tratamentos que sejam efetivos e seguros para a mãe e para o feto, induzindo os médicos a manterem tratamento de diversas condições clínicas em esquemas monoterápicos com doses baixas que nem sempre são os tratamentos mais efetivos, por receio de utilizar novos medicamentos ou mesmo alterar as doses. Pensando nessa defasagem e buscando parâmetros mais seguros para desenvolver tratamentos mais efetivos, um grupo de pesquisadores desenvolveu uma pesquisa baseada em grávidas que possuíam transtorno depressivo maior durante a gravidez. Esta comorbidade pode acometer até 33% das gestantes, ou seja, um grupo grande para ser analisado e que necessita de medicamento, e dentre as opções de tratamento, encontra-se a classe dos inibidores seletivos de recaptção da serotonina, considerado como primeira linha - a droga sertralina (DE CARVALHO, 2020). Estudos farmacocinéticos observacionais selecionados que foram conduzidos com grávidas que tomam medicamentos antidepressivos relatam que há um aumento na depuração do medicamento com o avanço da gravidez. No entanto, os estudos não fornecem uma medida quantitativa. Tomando como base esse grupo, observou-se que a farmacocinética do medicamento era alterada com o passar da gravidez, sendo um indício para maiores estudos sobre o porquê de tais diferenças. Sendo assim, o desenvolvimento de ferramentas de modelagem preditiva quantitativa, como modelagem farmacocinética com base fisiológica (PBPK), podem ajudar a garantir um tratamento benéfico para a mãe, minimizando o risco fetal em qualquer idade gestacional. Para prever as exposições e a dosagem do medicamento antidepressivo sertralina durante a gravidez, o *Office of New Drugs* (OND) do *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER) trabalhou com os cientistas do Centro Nacional de Pesquisa Toxicológica (NCTR) da FDA (*Food and Drug Administration*) para desenvolver um modelo de PBPK com variação de tempo apropriado. A modelagem PBPK integra matematicamente informações fisiológicas, físicoquímicas e dependentes de drogas para prever a farmacocinética de uma droga. Os modelos PBPK

definem os compartimentos de tecidos e órgãos como volumes fixos que são conectados por meio de uma alça de circulação sanguínea. Baseado nisso, um conjunto de equações é estabelecido para descrever as concentrações de drogas dentro de cada compartimento. Dentre os parâmetros utilizados, encontra-se a razão da concentração da droga no tecido para a concentração da droga no plasma em estado estacionário- partição tecido-plasma-, proporção sangue-plasma, fração de fármaco não ligado ao plasma, taxa de depuração e taxa de absorção. Além desses, há mudanças fisiológicas dependentes da gestação, como débito cardíaco, volume plasmático, peso corporal e fluxo sanguíneo. Esses critérios são utilizados, uma vez que, com a gravidez, a resistência vascular periférica reduz drasticamente até a vigésima semana de gravidez, e próximo do termo ainda permanece 20% dos níveis pré-gravídicos. O aumento dos níveis de prostaciclina, as quais têm importante ação vasodilatadora, produzidas pelas paredes dos vasos sanguíneos sobrepõem o desempenho vasoconstritor do tromboxano, produzido pelas plaquetas e, assim, auxilia na diminuição da resistência vascular, por exemplo (FERNANDES, 2019). O fluxo de trabalho para o desenvolvimento do modelo para a sertralina na gravidez foi verificado usando um estudo farmacocinético publicado em mulheres grávidas (N = 8) com concentrações plasmáticas de sertralina observadas no segundo e terceiro trimestres. A modelagem PBPK previu que, a fim de atingir exposições comparáveis à sertralina, as mulheres grávidas teriam que receber doses maiores da droga - aumentadas em 9%, 52% e 117% nos trimestres 1, 2 e 3, respectivamente - em relação à dose administrado a mulheres não grávidas. Os modelos de farmacocinética de base fisiológica têm o potencial de melhorar as recomendações de dosagem para populações vulneráveis que foram subrepresentadas em estudos clínicos, como as gestantes, já que nesse grupo há sempre uma grande dúvida, tendo em vista que muitos medicamentos podem causar teratogenicidade ao feto. A previsão quantitativa da exposição ao medicamento na gravidez usando a modelagem PBPK promete fornecer orientação sobre a dosagem de medicamentos em mulheres grávidas na ausência de dados farmacocinéticos observados clinicamente. O modelo PBPK desenvolvido para dosagem de sertralina na gravidez é um dos poucos estudos a sugerir empiricamente ajustes de dose quantitativos durante os trimestres da gravidez. O PBPK poderá ser utilizado como um guia para propor dosagens eficazes de medicamentos para mulheres grávidas na bula dos medicamentos. Esta pesquisa tem o potencial de fortalecer as diretrizes de saúde pública para a dosagem segura e eficaz de medicamentos durante a gravidez, no interesse de melhorar os resultados neonatais e proteger a saúde materna. Para o FDA, em um futuro não tão longe quem sabe possamos ter o desenvolvimento de um aplicativo prototípico baseado na *Web* que, com mais testes e validação, pode permitir que os profissionais de saúde façam ajustes de dose no local de atendimento apropriados para cada idade gestacional e obtenham exposições a medicamentos que sejam efetivas e seguras em mulheres grávidas em tratamento com medicamentos.

PALAVRAS-CHAVE: Gravidez, antidepressivos, farmacocinética.

REFERÊNCIAS:

DE CARVALHO, Lucas Antônio Garcia et al. **Tratamento farmacológico da depressão em gestantes: uma revisão da literatura.** Brazilian Journal of Health Review, v. 3, n. 4, p. 10891-10900, 2020. (DE CARVALHO,2020)

FERNANDES, Eduardo Cesar; DE SÁ, Silva Felipe. **Tratado de obstetrícia Febrasgo**. Elsevier, 2019.

SILVA, LÍCIA KAIRA PEREIRA; MARQUES, Ana Emilia Formiga. Utilização de medicamentos por gestantes: uma revisão sistemática da literatura. **Revista de Atenção à Saúde (ISSN 2359-4330)**, v. 17, n. 62, 2019.

Physiologically Based Pharmacokinetic Modeling of Sertraline Dosing in Pregnancy- FDA, 2021. Disponível em: <https://www.fda.gov/drugs/regulatory-science-research-and-education/physiologically-based-pharmacokinetic-modeling-sertraline-dosing-pregnancy?s=03> Acesso em: 24/09/2021