

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Influência da inibição da glicoproteína-P pela fluoxetina na
disposição cinética dos enantiômeros da fexofenadina em
parturientes e suas relações com a transferência placentária**

Leonardo Santos Ribeiro Pinto

Ribeirão Preto
2015

RESUMO

PINTO, L.S.R. **Influência da inibição da P-gp pela fluoxetina na disposição cinética dos enantiômeros da fexofenadina em parturientes e suas relações com a transferência placentária.** 2015. 107f. Tese (Doutorado) Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2014.

Interações medicamentosas envolvendo a glicoproteína-P (P-gp) intestinal e placentária são determinantes na disposição cinética e transferência placentária de medicamentos durante a gestação. A fexofenadina, fármaco anti-histamínico, está disponível na clínica como racemato com indicação de uso durante a gravidez para o tratamento da rinite alérgica sazonal e urticária crônica. Considerando a fexofenadina como um substrato da P-gp e a fluoxetina, fármaco antidepressivo indicado durante a gravidez, um inibidor da P-gp, o presente estudo investiga a influência da fluoxetina na disposição cinética enantiosseletiva da fexofenadina em parturientes e suas relações com a transferência placentária in vivo e ex vivo. No estudo in vivo foram investigadas 16 parturientes, sendo 8 incluídas no grupo Controle e 8 incluídas no grupo Interação. Todas as parturientes investigadas receberam dose única oral de 60mg de fexofenadina racêmica, enquanto as parturientes do grupo Interação receberam também dose única oral de 40mg de fluoxetina racêmica 3 h antes da administração da fexofenadina. As amostras seriadas de sangue e urina foram colhidas até 48 h após a administração da fexofenadina. Na resolução do parto (2-3 h após a administração da fexofenadina) foram coletadas simultaneamente amostras de sangue materno, venoso e arterial do cordão umbilical e do espaço intervilosso placentário. No modelo ex vivo, a farmacocinética transplacentária dos enantiômeros da fexofenadina foi avaliada em 4 lóbulos de placenta humana. Os enantiômeros da fexofenadina foram determinados nas amostras de plasma, urina e solução de perfusão placentária por LC-MS/MS acoplado a coluna de fase estacionária quiral Chirobiotic® V. A análise farmacocinética foi realizada empregando o programa WinNonlin e os testes estatísticos foram realizados com o auxílio do programa R. A disposição cinética da fexofenadina é enantiosseletiva no plasma materno com maiores valores de $AUC_{0-\infty}$ (423,20 vs 267,67 ng×h/mL) e menores valores de volume de distribuição aparente (621,37 vs 889,83 L), clearance total aparente (66,20 vs 105,05 L/h) e clearance renal aparente (5,25 vs 8,78 L/h) para o distômero (R)-(+)-fexofenadina. A transferência placentária da fexofenadina é limitada com razões de concentrações plasmáticas veia umbilical/veia materna de aproximadamente 0,16 para ambos os enantiômeros. As razões enantioméricas R-(+)/S-(-) de aproximadamente 1,7 nos compartimentos materno e fetal sugerem que a P-gp placentária não discrimina entre os enantiômeros da fexofenadina. A administração de dose única oral de 40 mg de fluoxetina racêmica 3 h antes da administração da fexofenadina aumentou os valores de $AUC_{0-\infty}$ (376,09 vs 267,67 ng×h/mL) e reduziu os valores de clearance total aparente (74,37 vs 105,05 L/h) e clearance renal aparente (3,50 vs 8,78 L/h) somente para o eutômero (S)-(-)-fexofenadina, inferindo inibição enantiosseletiva da P-gp intestinal. A administração de dose única oral de 40 mg de fluoxetina racêmica 3 h antes da administração da fexofenadina [concentrações plasmáticas materna no momento da extração fetal de 11, 9, 7 e 3 ng/mL, respectivamente para os enantiômeros (S)-(+)-fluoxetina, (R)-(-)-fluoxetina, (S)-(+)-norfluoxetina e (R)-(-)-norfluoxetina] não altera as razões de

concentrações plasmáticas veia umbilical/veia materna e as razões enantioméricas R-(+)/S-(-) nos compartimentos materno e fetal. No modelo ex vivo, a transferência placentária da fexofenadina é lenta e limitada com razões de concentrações reservatório fetal/reservatório materno de aproximadamente 0,18 para ambos os enantiômeros. As razões enantioméricas R-(+)/S-(-) de aproximadamente 1,0 nos compartimentos materno e fetal confirmam que a P-gp placentária não discrimina entre os enantiômeros da fexofenadina. As concentrações clinicamente relevantes de 50 ng de cada enantiômero da fluoxetina/mL não alteram as razões de concentrações reservatório fetal/reservatório materno, a velocidade de transferência placentária e as razões enantioméricas R-(+)/S-(-) nos compartimentos materno e fetal. As razões de concentrações dos enantiômeros da fexofenadina reservatório fetal/reservatório materno obtidas no modelo ex vivo são similares às razões obtidas no estudo clínico de concentrações plasmáticas veia umbilical/veia materna, inferindo a validade do modelo ex vivo de predição da transferência placentária in vivo dos enantiômeros da fexofenadina. Concluindo, os estudos in vivo e ex vivo permitem inferir que a fluoxetina inibe de maneira enantiosseletiva a P-gp intestinal e não inibe a P-gp placentária em concentrações clinicamente relevantes.

Palavras-chave: Parturiente. P-gp. Fexofenadina. Farmacocinética. Enantiômeros. Fluoxetina. Transferência placentária.

INTRODUÇÃO

O uso de medicamentos pode ser requerido no tratamento de doenças, induzidas ou não pela gestação, que possam acometer a mãe (náuseas e vômitos, asma, epilepsia, hipertensão, diabetes, doenças infecciosas, depressão), a placenta (malária) ou o feto (taquicardia) (FDA, 2004; GEDEON & KOREN, 2006; ANGER & PIQUETTE-MILLER, 2008; FEGHALI & MATTISON, 2011; RUBINCHIK-STERN & EYAL, 2012; KE et al., 2014; EVAIN-BRION; BERVEILLER; GIL, 2014; STAUD & CECKOVA, 2015).

A expansão da faixa etária reprodutiva aumenta o número de mulheres que possam necessitar de medicamentos para doenças presentes na gravidez (STIKA & FREDERIKSEN, 2007). Na América do Norte, aproximadamente 85% das mulheres grávidas utilizam medicamentos, sendo que a média de prescrição para cada mulher é de 2,3 medicamentos (MICHELL et al., 2011). No Brasil, a prevalência do uso de medicamentos durante a gestação é de 90%, correspondendo a uma média de 4,1 medicamentos por gestante, dos quais 83,6% são oriundos de prescrição médica (SANTOS; ALENCAR; ALENCAR, 2013).

A farmacoterapia durante a gravidez busca maximizar a eficácia terapêutica e minimizar os riscos de toxicidade materna, fetal e placentária. O fato de a gravidez ser um estado dinâmico que exhibe numerosas mudanças fisiológicas, metabólicas e faz ser errôneo assumir que a farmacocinética, farmacodinâmica, eficácia e segurança terapêutica são as mesmas para homens adultos e mulheres não grávidas (ANDERSON, 2005; ABDULJALIL et al., 2012; ISOHERRANEN, 2013; KE et al., 2014).

As alterações fisiológicas induzidas pela gravidez se pronunciam com mais evidência no terceiro trimestre da gestação e perduram até que se retorne a homeostase de cada sistema no período pós-parto, com conseqüente impacto na farmacodinâmica e farmacocinética nos períodos pré, peri e pós-natal (FDA, 2004; KE et al., 2014).

Dentre as modificações ocorridas na gravidez destacam-se aumento do pH estomacal e prolongamento do tempo de trânsito gastrintestinal, aumento do volume do fluido extracelular e da água corporal total, aumento da gordura corporal, aumento do débito cardíaco, aumento do volume sistólico e da frequência cardíaca, aumento da taxa de filtração glomerular e redução da concentração de proteínas séricas, alterações na

atividade de enzimas do metabolismo e de proteínas transportadoras, como a glicoproteína-P (P-gp) (FDA, 2004; ANDERSON, 2005; ABDULJALIL et al., 2012).

A velocidade da absorção de medicamentos pode ser alterada em gestantes devido a modificações no processo de eliminação pré-sistêmica decorrentes da maior ou menor expressão e/ou atividade de enzimas envolvidas no metabolismo e proteínas transportadoras (ANDERSON, 2005; ABDULJALIL et al., 2012; KE et al., 2014).

O aumento no volume de plasma em até 50 % e a redução da concentração de albumina e alfa 1-glicoproteína ácida em até 31 e 19%, respectivamente, observados durante o terceiro trimestre da gravidez, podem alterar o volume de distribuição (Vd) dos medicamentos (ANDERSON, 2005; ABDULJALIL et al., 2012).

O fluxo de sangue hepático aumenta consideravelmente depois de 28 semanas de gestação, resultando em aumento do *clearance* e diminuição da área sob a curva concentração plasmática *versus* tempo (AUC) para os medicamentos de alta razão de extração hepática, tais como o metoprolol, o midazolam e a morfina (ANDERSON, 2005).

Durante a gravidez, pode ocorrer redução ou aumento na atividade de isoformas CYP. Estudos relatam redução na atividade do CYP1A2 com consequente redução do *clearance* total da cafeína em gestantes de 17-32 semanas (ANDERSON, 2005; TRACY et al., 2005; GAOHUA et al., 2012). A atividade do CYP2C19 também é reduzida a partir do final do segundo trimestre da gravidez com acúmulo plasmático de omeprazol, lansoprazol e pantoprazol, entre outros substratos. Por outro lado, a atividade do CYP2C9 é aumentada durante o terceiro trimestre da gestação resultando em redução nas concentrações plasmáticas de seus substratos, tais como a fenitoína (ANDERSON, 2005; ISOHERRANEN, 2013). A atividade do CYP2D6 também parece estar aumentada durante o terceiro trimestre da gestação, inferindo aumento de 2 vezes nas doses de seus substratos (ANDERSON, 2005; TRACY et al., 2005; ABDULJALIL et al., 2012; GAOHUA et al., 2012; ISOHERRANEN, 2013).

O CYP3A apresenta três principais isoformas, o CYP3A4, CYP3A5 e o CYP3A7. O CYP3A4 é altamente expresso no intestino e no fígado, sendo responsável pelo metabolismo de mais de 70% de todos os fármacos usados na prática clínica, enquanto o CYP3A7 é a enzima mais abundante presente no fígado fetal (MYLLYNEN; PASANEN; VÄHÄKANGAS, 2007; CASARETT et al., 2008; PAL et al., 2012). Os estudos com substratos do CYP3A sugerem aumento da atividade da enzima em 35-38% durante a gestação. No entanto, em função da alta variabilidade

interindividual na atividade da enzima e do número limitado de pacientes até então investigadas, os dados ainda não são claros em termos das necessidades ou não do ajuste do regime de dosagem de substratos do CYP3A durante gestação (ANDERSON, 2005; ABDULJALIL et al., 2012).

O aumento do *clearance* renal de fármacos ocorre devido ao aumento significativo da taxa de filtração glomerular e também pelo possível aumento da secreção tubular via transportadores de membranas, conseqüentemente podendo afetar a concentração plasmática no estado de equilíbrio dos fármacos de excreção renal. Durante o terceiro trimestre de gestação, a secreção renal mediada pelos transportadores OCT (transportador de cátion orgânico) e P-gp está aumentada em 50% e 120%, respectivamente para metformina e digoxina, traduzindo em aumento de apenas 30% no *clearance* total destes medicamentos durante a gravidez (ANDERSON, 2005; KE et al., 2014). O impacto das alterações fisiológicas induzidas pela gestação nos transportadores de fármacos não está bem estabelecido e pode ser responsável pela alta variabilidade interindividual na farmacocinética e farmacodinâmica em gestantes (ANDERSON, 2005; KE et al., 2014).

A placenta é um órgão complexo que forma a interface entre a circulação materna e fetal durante a gestação, com função de regular a troca de nutrientes e gases entre a mãe e o feto e, também remover os resíduos fetais (CECKOVA-NOVOTNA, 2006; MYLLYNEN et al., 2009). A circulação feto-placentária-materna é estabelecida por volta da décima semana de gestação. A barreira placentária protege o feto do efeito de drogas ou de compostos estranhos ao organismo, mas também pode atuar como via transportadora de fármacos para o tratamento fetal (CECKOVA-NOVOTNA, 2006; GULATI et al., 2009; RUBINCHIK-STERN & EYAL, 2012; EVAÏN-BRION; BERVEILLER; GIL, 2014; ZAKERI-MILANI & VALIZADEH, 2014; STAUD & CECKOVA, 2015).

A transferência placentária envolve o movimento de moléculas entre os compartimentos da unidade materno-placentária-fetal, podendo seguir os mecanismos de difusão passiva, transporte ativo, difusão facilitada, fagocitose e pinocitose (SYME; PAXTON; KEELAN, 2004). A transferência placentária de um fármaco depende de suas propriedades físico-químicas (tamanho molecular, lipossolubilidade, grau de ionização), da ligação às proteínas plasmáticas, das alterações farmacocinéticas no organismo materno, do fluxo sanguíneo e ligação no tecido placentário e do desenvolvimento fetal. A interface materno-fetal apresenta enzimas metabolizadoras e

transportadores de membrana que podem diretamente limitar a disposição de medicamentos para o feto (CECKOVA-NOVOTNA, 2006; HUTSON; BOURNISSIN; KOREN, 2011; MYLLYNEN & VAHÄKANGAS, 2013; EVAIN-BRION; BERVEILLER; GIL, 2014; ZAKERI-MILANI & VALIZADEH, 2014; STAUD & CECKOVA, 2015).

A placenta expressa várias enzimas metabolizadoras de medicamentos, mas com capacidade relativamente menor em comparação com o fígado. No entanto, as enzimas placentárias podem catalisar a formação de metabólitos que podem ser fetotóxicos. Essas enzimas participam das reações de fase I (oxidação, redução e hidrólise) e de fase II (conjugação) do metabolismo. Dentre as enzimas de fase I, destacam-se as isoformas CYP (1A1, 1B1, 2E1, 2F1, 3A3, 3A4, 3A7 e 4B1). As enzimas de fase II incluem a UGT, glutatona S-transferase, epóxido hidrolase, N-acetiltransferase e sulfotransferases (MYLLYNEN et al., 2009; RUBINCHIK-STERN & EYAL, 2012; EVAIN-BRION; BERVEILLER; GIL, 2014; ZAKERI-MILANI & VALIZADEH, 2014; STAUD & CECKOVA, 2015).

A placenta em função da idade gestacional expressa no sincitiotroflasto (face apical ou materna e face basolateral ou fetal) proteínas transportadoras de influxo (NET, SERT, OCTN1, OCTN2, OCT3, OAT4, OATP4A1, OATP2B1) e efluxo (P-gp, BCRP, MRP1-7) que medeiam a captação de hormônios e nutrientes do sangue materno para o feto assim como do feto para o sangue materno. Ademais, os transportadores de membrana contribuem na proteção do feto a ação de substâncias químicas estranhas ao organismo e, participam da homeostase do próprio tecido placentário (SYME; PAXTON; KEELAN, 2004; VÄHÄKANGAS & MYLLYNEN, 2009; FEGHALI & MATTISON, 2011; RUBINCHIK-STERN & EYAL, 2012; STAUD; CERVENY; CECKOVA, 2012; EVAIN-BRION; BERVEILLER; GIL, 2014; STAUD & CECKOVA, 2015).

A expressão das enzimas de metabolismo no fígado fetal ocorre entre 8-10 semanas da gestação (MYLLYNEN et al., 2009). A atividade das enzimas CYP1A1, CYP3A4, CYP2D6 e UGT2B7 no feto é baixa no período gestacional (KEARNS et al., 2003; MYLLYNEN et al., 2009; VAN DEN ANKER, 2010; HINES, 2013).

Os transportadores de membrana P-gp, BCRP e MRP1 localizados nos rins, fígado e intestino fetal aumentam progressivamente durante o desenvolvimento intrauterino, com diferenças na expressão dependentes da idade e órgão. No primeiro trimestre da gestação foi demonstrado, em tecido *post mortem* de neonatos, uma baixa

expressão da P-gp no sistema nervoso central quando comparado com adultos. Durante o segundo trimestre da gestação foi observado uma baixa detecção de RNAm da P-gp no fígado, rins, intestino, pulmões, coração, baço, timo, testículo, glândulas adrenais e tireoide fetal (MYLLYNEN et al., 2009; KONIECZNA et al., 2011).

Os transportadores de membrana são determinantes na disposição cinética, transferência placentária e exposição fetal de muitos fármacos em uso na clínica durante a gestação (VÄHÄKANGAS & MYLLYNEN, 2009; GIACOMINI et al., 2010; CASCORBI, 2011; DEGORTER et al., 2012; HILLGREN et al., 2013; EVAINBRION; BERVEILLER; GIL, 2014; ZAKERI-MILANI & VALIZADEH, 2014; STAUD & CECKOVA, 2015). O genoma humano expressa mais de 400 transportadores de membranas, divididos nas superfamílias ABC (*ATP-binding cassette*) e SLC (*solute carrier*), que vem sendo caracterizados e localizados em diversos tecidos e membranas celulares. Atualmente, numerosos estudos atentam para a expressão dos transportadores no epitélio intestinal, fígado, rins e no epitélio das barreiras hemato-encefálica e placentária (KALLIOKOSKI & NIEMI, 2009; GIACOMINI et al., 2010; CASCORBI, 2011; DEGORTER et al., 2012; GONG & KIM, 2012; AMIN, 2013, LAI & HSIAO, 2014; STAUD & CECKOVA, 2015; MONTANARI & ECKER, 2015).

A P-gp é um transportador de efluxo membro da família ABC, sendo codificada em humanos por dois genes, *MDR1(ABCB1)* e *MDR2/3(ABCB4)*. A isoforma I (*ABCB1*) é um transportador de fármacos, enquanto que a isoforma II está relacionada com o efluxo biliar de fosfatidilcolina. Em função da sua ampla distribuição (intestino delgado, fígado, rins, placenta e células endoteliais dos capilares cerebrais), a P-gp controla os processos de absorção, distribuição e eliminação de fármacos considerados como seus substratos. Os substratos da P-gp são geralmente moléculas hidrofóbicas, das quais muitas são catiônicas, tais como os inibidores da protease do HIV, imunossuppressores, opióides, antieméticos, antibióticos e anti-histamínicos (LIN & YAMAZAKI, 2003; MARZOLINI et al., 2004; HENNESSY & SPIERS, 2007; ZHOU, 2008; CHOONG et al., 2010; GIACOMINI et al., 2010; CASCORBI, 2011; INGLESE, 2011; HILLGREN et al., 2013; ZAKERI-MILANI & VALIZADEH, 2014; MONTANARI & ECKER, 2015).

A P-gp expressa no intestino causa a diminuição da biodisponibilidade oral de fármacos administrados por via oral, os quais são transportados de volta para o lúmen gastrointestinal (ESTUDANTE et al., 2013; KAUR et al., 2014; ZAKERI-MILANI &

VALIZADEH, 2014; MONTANARI & ECKER, 2015). A expressão da P-gp na face materna da membrana apical do sincitiotrofoblasto foi primeiramente descrita por Sugawara et al. (1988) utilizando método imunohistoquímico, e confirmada por Cordon-Cardo et al. (1990). A P-gp expressa na placenta tem por função proteger o desenvolvimento fetal, uma vez que limita a transferência de fármacos presentes na circulação materna, tais como a vinblastina, vincristina e digoxina, dentre outros, para o feto (USHIGOME et al., 2000; YOUNG et al., 2003; BALAYSSAC et al., 2005; CHEKOVA-NOVOTNA; PAVEK; STAUD, 2006; WANG et al., 2007; VÄHÄKANGAS; MYLLYNEN, 2009; NI; MAO; 2011; IQBAL et al., 2012; EVAINBRION; BERVEILLER; GIL, 2014; STAUD & CECKOVA, 2015).

A expresssão da P-gp na placenta é reduzida com a progressão da gestação (KINGDOM et al., 2006) e aumentada pela presença do vírus da imunodeficiência humana (HIV) (CAMUS et al., 2006). Estudos *in vitro* demonstram que muitos fármacos de diferentes classes terapêuticas são considerados indutores da P-gp (isosafrol, clotrimazol, midazolam, fenobarbital, reserpina, rifampicina, extrato padronizado de própolis, amprenavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, carbamazepina, corticoesterona, dexametasona, nifedipina, aldosterona, ciclosporina, indutores da agregação plaquetária, progesterona) (SCHUETZ et al., 1996; PERLOFF et al., 2001; GEICK, EICHELBAUM et al., 2001; ROMITI et al., 2002; TAKARA et al., 2003; AZEREDO et al., 2009; CHO & YOON, 2015) ou inibidores (hepatometoxiflavona, verapamil, ciclosporina, quinidina, itraconazol, chá verde, bergamota, alho, ginkgo, alecrim, ginseng, sucos de laranja, toranja e tangerina, polissorbato 80 e o d- α -succinato tocoferil polietileno glicol 1000) (MITSUNAGA et al., 2000; HONDA et al., 2002; SHONO et al., 2004; MARCHETTI et al., 2007; MIURA & UNO, 2010; CHO & YOON, 2015). A inibição da P-gp com consequente aumento da absorção oral de fármacos substratos ocorre por três mecanismos: o bloqueio do sítio de ligação do fármaco de forma competitiva, não competitiva ou alostérica; pela interferência na hidrólise do ATP; e pela alteração da integridade da membrana celular dos lipídios (LIN & YAMAZAKI, 2003; VARMA et al., 2003; AMIN, 2013; ZAKERI-MILANI & VALIZADEH, 2014; MONTANARI & ECKER, 2015). A inibição da P-gp tem grande impacto na distribuição aos tecidos e na concentração plasmática de seus substratos, trazendo risco de interações fármaco-fármaco, e em contra partida oferece uma ferramenta terapêutica para fármacos-alvo, permitindo atravessar barreiras sangue-tecido (LIN, 2003; BALAYSSAC et al., 2005;

CAMUS et al., 2006; CECKOVA-NOVOTNA, 2006; CECCALDI et al., 2009; HILLGREN et al., 2013; ZAKERI-MILANI & VALIZADEH, 2014; MONTANARI & ECKER, 2015, CHO & YOON, 2015).

Os estudos clínicos de modulação da P-gp na transferência placentária de fármacos são escassos (MARZOLINI et al., 2004; BALAYSSAC et al., 2005; CHEKOVA-NOVOTNA; PAVEK; STAUD, 2006; GEDEON & KOREN, 2006; VÄHÄKANGAS & MYLLYNEN, 2009; PROUILLAC; LECOUCER, 2010; RUBINCHIK-STERN & EYAL, 2012; EVAIN-BRION; BERVEILLER; GIL, 2014; STAUD & CECKOVA, 2015). Estudos em ratos tratados com quinidina ou clorpromazina, potentes inibidores da P-gp, mostram aumento da transferência placentária de ciclosporina A (PÁVEK et al., 2001). O aumento das concentrações no fígado fetal de ^{11}C -verapamil (tomografia por emissão de pósitrons) foi demonstrado em macacos tratados com ciclosporina A (EYAL et al., 2009). Estudos pré-clínicos em camundongos mostram que os inibidores da P-gp PSC833 (valsopodar) e GG918 causam aumento de 5 a 7 vezes na transferência placentária de saquinavir (SMIT et al., 1999). Estudos *ex vivo* de perfusão em placenta humana mostram que o PSC833, inibidor da P-gp, favorece a transferência placentária do saquinavir (MÖLSÄ et al., 2005; RAHI et al., 2007), indinavir (SUDHAKARAN et al., 2007) e lopinavir (CECCALDI et al., 2009). Estudos em vesículas de membrana placentária humana mostram que a metadona, buprenorfina e morfina inibem competitivamente o transporte do paclitaxel pela P-gp (HEUMAUER et al., 2009). Em contraste, no modelo de perfusão placentária a transferência da digoxina na direção materno-fetal não foi alterada pelos inibidores da P-gp verapamil e quinidina (HOLCEBERG et al., 2003).

As mutações no gene *ABCB1* e os polimorfismos G2677T e C3435T também estão associados com a modulação da expressão da P-gp placentária (TANABE et al., 2001; HILZT et al., 2004; HEMAUER et al., 2010; HUTSON; KOREN; MATTHEWS, 2010; MASON et al., 2011). No entanto, os genótipos C3435T e G2677A/T não interferem na transferência placentária do saquinavir (MÖLSÄ et al., 2005; RAHI et al., 2008), mas a presença do alelo 3435T favorece a transferência placentária de quetiapina (RAHI et al., 2007).

A inibição do mecanismo de efluxo pela P-gp placentária pode contribuir para a toxicidade induzida por fármacos, pela modificação da razão risco/benefício e o aparecimento de efeitos inesperados como embrião e fetotoxicidade (BALAYSSAC et al., 2005; CHEKOVA-NOVOTNA; PAVEK; STAUD, 2006; GEDEON & KOREN,

2006; VÄHÄKANGAS & MYLLYNEN, 2009; PROUILLAC & LECOUEUR, 2010; RUBINCHIK-STERN & EYAL, 2012; EVAIN-BRION; BERVEILLER; GIL, 2014; STAUD & CECKOVA, 2015).

A fexofenadina {ácido (±)-2-[4-[1-hidroxi-4-[4-(hidroxifenilmetil)piperidina]butil]fenil]-2-metil propanóico}}, metabólito ativo da terfenadina, é um dos anti-histamínicos H₁ indicados durante a gravidez para o tratamento da rinite alérgica sazonal e urticária crônica (AMICHAÏ, 2001; SO et al., 2010).

A fexofenadina exerce seu efeito anti-histamínico ao se ligar na forma inativa do receptor H₁, reduzindo a atividade dos receptores ativos, aos quais se ligariam a histamina (LEURS & CHURCH et al., 2002). A fexofenadina também diminui a atividade constitutiva dos receptores, mesmo na ausência da histamina (DUBUSKE & KOWAL 2009; SMITH & GUMS, 2009).

A fexofenadina possui um carbono assimétrico e está disponível na clínica como mistura racêmica dos enantiômeros (R)-(+) e (S)-(-) (Figura 1) (CHEN, 2007; MIURA et al., 2007; SAKUGAWA et al., 2009; SMITH & GUMS, 2009; AKEMINE et al., 2010; TOGAMI et al., 2013). O enantiômero (S)-(-)-fexofenadina é um anti-histamínico H₁ mais potente do que o seu antípoda, (R)-(+)-fexofenadina (SMITH & GUMS, 2009; KUSUHARA et al., 2013; AKEMINE, 2015).

A fexofenadina é um fármaco de rápida absorção com concentração plasmática máxima (C_{max}) atingida em 1 a 3 horas após a administração oral (SMITH & GUMS, 2009). A fexofenadina é um fármaco de baixa biodisponibilidade oral com valores de aproximadamente 30%, volume de distribuição aparente de 5-6 L/kg (GOLIGHTLY & GREOS, 2005), meia-vida de eliminação de 3-9 horas, baixo metabolismo hepático (<5%) e eliminação principalmente sob a forma inalterada, sendo 10% na urina e 80% nas fezes (CIPRANDI et al., 2003; CHEN, 2007; SMITH & GUMS 2009).

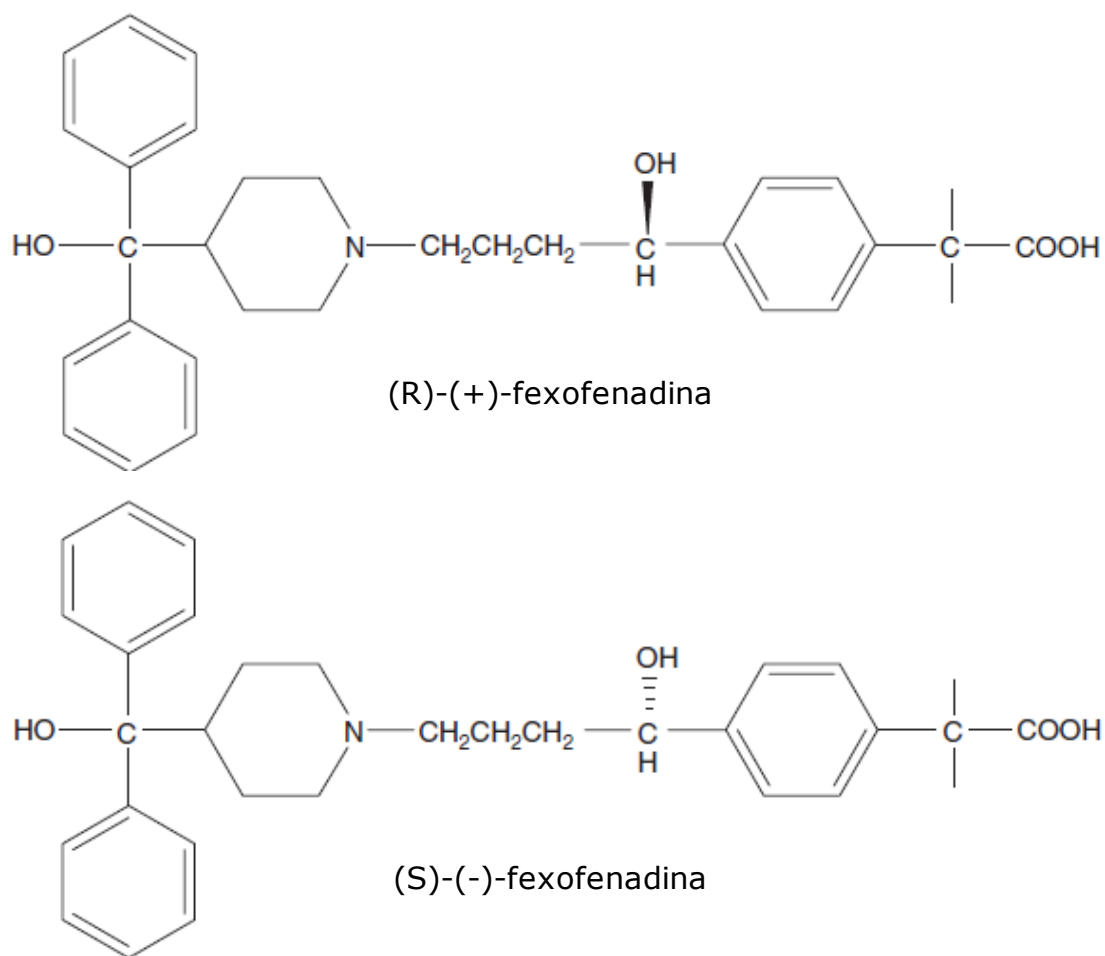


Figura 1. Estruturas químicas dos enantiômeros da fexofenadina (adaptado de MIURA & UNO, 2010).

A disposição cinética da fexofenadina é determinada por múltiplos transportadores das membranas intestinal, hepática e renal, tais como a Pg-P, OATP (polipeptídeo transportador de ânion orgânico) e MRP2 (proteína 2 resistente a múltiplas drogas). No entanto, o transporte ocorre principalmente a partir do efluxo pela Pg-P, por conseguinte é considerado um fármaco marcador da atividade *in vitro* e *in vivo* da P-gp (DRESCHER, et al. 2002; YI et al., 2004; SHON et al., 2005; SHIMIZU, et al. 2006; MATSUSHIMA et al., 2008; TATEISHI et al., 2008; SAKUGAWA et al., 2009; AKAMINE et al., 2010; CHOONG et., 2010; MIURA & UNO 2010; MING et al., 2011; TOGAMI et al, 2013; AKEMINE, 2015).

A farmacocinética da fexofenadina é estereosseletiva em voluntários sadios tratados com dose única oral do fármaco racêmico, com razões enantioméricas (R)-(+)/(S)-(-) da área sob a curva concentração plasmática vs tempo (AUC) e concentração plasmática máxima (Cmax) de 1,75 e 1,63, respectivamente, e consequente alta afinidade da P-gp pelo enantiômero (S)-(-) em relação ao (R)-(+). Os maiores valores de

clearance total (CL/F) e *clearance* renal (CL_r/F) do enantiômero (S)-(-) quando comparado ao (R)-(+)-fexofenadina corroboram com a capacidade da P-gp em discriminar os enantiômeros da fexofenadina (MIURA et al., 2007; MIURA & UNO, 2010; YAO & SRINIVAS, 2011; AKEMINE, 2015). Ademais, a co-administração de verapamil ou itraconazol, potentes inibidores da P-gp, resulta em aumento mais acentuado da AUC, C_{max} e redução do CL/F do enantiômero (S)-(-) em relação ao (R)-(+) (SHIMIZU et al., 2006; TATEISHI et al., 2008; SAKUGAWA et al., 2009).

A associação da farmacocinética da fexofenadina com os polimorfismos do gene *ABCB1* no haplótipo C1236T/C3435T/G2677T/A ainda permanece contraditória (KIM et al., 2001; DRESCHER et al., 2002; YI et al., 2004; AKEMINE et al., 2010; AKEMINE, 2015). A investigação de voluntários sadios tratados com itraconazol como inibidor da P-gp, mostra que a AUC da fexofenadina é aumentada em maior extensão nos indivíduos com o haplótipo 2677TT/3435TT do que nos indivíduos com o haplótipo 2677GG/3435CC (SHON et al., 2005).

A fluoxetina (FLX), fármaco inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS), vem sendo usada no tratamento da depressão durante a gravidez (HEIKKINEN et al., 2003; KIM et al., 2005; NORDENG & SPIGSET, 2005). A fluoxetina está disponível na clínica como mistura racêmica dos enantiômeros (R)-(-) e (S)-(+), sendo o enantiômero (S)-(+)-FLX considerado 1,5 vezes mais potente na inibição da recaptação de serotonina. Os metabólitos ativos *N*-desmetilados (R)-(-) e (S)-(+)-norfluoxetina (NFX) estão presentes em maiores concentrações no plasma do que o fármaco inalterado, sendo o enantiômero (S)-(+)-NFX aproximadamente 20 vezes mais potente que o (R)-(-)-NFX em termos da inibição da recaptação de serotonina. Os valores de *clearance* dos enantiômeros (S)-(+)-FLX, (R)-(-)-FLX e (S)-(+)-NFX, mas não do (R)-(-)-NFX, dependem majoritariamente da atividade do CYP2D6, e em menor extensão do CYP2C9 e CYP2C19 (HIEMKE & HARTTER, 2000). A atividade do CYP2D6 também parece estar aumentada durante o terceiro trimestre da gestação, reduzindo as concentrações de fluoxetina, com aumento de 2,4 vezes na razão metabólica de concentrações plasmáticas NFX/FLX na gestação a termo em comparação ao período pós-parto (WADELIUS et al., 1997; HEIKKINEN et al., 2003).

Estudos *in vitro* mostram potencial de inibição da P-gp pela fluoxetina e outros antidepressivos tricíclicos (desipramina, amitriptilina e clomipramina) ou ISRS (sertralina, paroxetina e citalopram) (WEISS et al., 2003; WEBER et al., 2005; WANG et al., 2008). Ainda, estudos *in vitro* mostram que a fluoxetina não é inibidor da OATP

(KARLGREN et al., 2012). Contudo, o impacto clínico da inibição da P-gp ainda permanece a ser determinado em gestantes em tratamento com ISRS, tais como a fluoxetina (IQBAL et al., 2012).

Com o número crescente de evidências sobre a importância dos transportadores de membrana, não há dúvida de que sua expressão e regulação desempenha um papel fundamental na exposição materna, placentária e fetal aos medicamentos. Contudo, o impacto das interações fármaco-fármaco, fármaco-alimento e fármaco-produtos naturais nas proteínas de transporte pode ser determinante na continuidade ou não da terapêutica na gravidez. O desenvolvimento de modelos para a compreensão da regulação dos transportadores da placenta por compostos inibidores e indutores poderia revelar-se útil em melhorar a disponibilidade de medicamentos e diminuir a toxicidade fetal (SYME; PAXTON; KEELAN, 2000; LIN & YAMAZAKI, 2003; LIN, 2003; BALAYSSAC et al., 2005; CECKOVA-NOVOTNA; PAVEK; STAUD, 2006; VÄHÄKANGAS & MYLLYNEN, 2009; FEGHALI & MATTISON, 2011; RUBINCHIK-STERN & EYAL, 2012; AMIN, 2013; ETWEL et al., 2013; EVAIN-BRION; BERVEILLER; GIL, 2014; STAUD & CECKOVA, 2015; MONTANARI & ECKER, 2015).

O presente estudo visa avaliar a influência da fluoxetina na disposição cinética enantiosseletiva da fexofenadina, marcador da atividade da P-gp, em parturientes sem comorbidades e fármacos associados, avaliando as concentrações dos enantiômeros (R)-(+)- e (S)-(-)-fexofenadina em plasma e urina maternos, artéria e veia umbilicais e espaço interviloso. Adicionalmente, o estudo ainda abrange experimentos *ex vivo* de perfusão placentária humana para prever a transferência placentária dos enantiômeros da fexofenadina na presença e ausência da fluoxetina.

CONCLUSÕES

- 1- Os métodos de análise dos enantiômeros da fexofenadina em plasma e urina empregando LC-MS/MS apresentam limites de confiança compatíveis com a aplicação em estudos de disposição cinética em plasma e urina de parturientes, espaço interviloso, veia e artéria umbilicais, seguindo a administração materna de dose única oral do fármaco racêmico.
- 2- O método de análise dos enantiômeros da fexofenadina em solução de perfusão placentária empregando LC-MS/MS apresenta limites de confiança compatíveis com a aplicação em estudos de transferência placentária em modelo *ex vivo* de perfusão em placenta humana.
- 3- A disposição cinética da fexofenadina é enantiosseletiva no plasma materno com maiores valores de $AUC^{0-\infty}$ (423,20 vs 267,67 ng.h/mL) e menores valores de volume de distribuição aparente (621,37 vs 889,83 L), *clearance* total aparente (66,20 vs 105,05 L/h) e *clearance* renal aparente (5,25 vs 8,78 L/h) para o diastômero (R)-(+)-fexofenadina.
- 4- A transferência placentária da fexofenadina é limitada com razões de concentrações plasmáticas veia umbilical/veia materna de aproximadamente 0,16 para ambos os enantiômeros. As razões enantioméricas R-(+)/S-(-) de aproximadamente 1,7 nos compartimentos materno e fetal sugerem que a P-gp placentária não discrimina entre os enantiômeros da fexofenadina.
- 5- A administração de dose única oral de 40 mg de fluoxetina racêmica 3 h antes da administração da fexofenadina aumentou os valores de $AUC^{0-\infty}$ (376,09 vs 267,67 ng.h/mL) e reduziu os valores de *clearance* total aparente (74,37 vs 105,05 L/h) e *clearance* renal aparente (3,50 vs 8,78 L/h) somente para o eutômero (S)-(-)-fexofenadina, inferindo inibição enantiosseletiva da P-gp intestinal.
- 6- A administração de dose única oral de 40 mg de fluoxetina racêmica 3 h antes da administração da fexofenadina [concentrações plasmáticas materna no momento da extração fetal de 11, 9, 7 e 3 ng/mL, respectivamente para os enantiômeros (S)-(+)-fluoxetina, (R)-(-)-fluoxetina, (S)-(+)-norfluoxetina e (R)-(-)-norfluoxetina] não altera as razões de concentrações plasmáticas veia umbilical/veia materna e as razões enantioméricas R-(+)/S-(-) nos compartimentos materno e fetal.

- 7- A transferência placentária da fexofenadina é lenta e limitada com razões de concentrações reservatório fetal/reservatório materno de aproximadamente 0,18 para ambos os enantiômeros. As razões enantioméricas R-(+)/S-(-) de aproximadamente 1,0 nos compartimentos materno e fetal confirmam que a P-gp placentária não discrimina entre os enantiômeros da fexofenadina.
- 8- As concentrações clinicamente relevantes de 50 ng de cada enantiômero da fluoxetina/mL não alteram as razões de concentrações reservatório fetal/reservatório materno, a velocidade de transferência placentária e as razões enantioméricas R-(+)/S-(-) nos compartimentos materno e fetal.
- 9- As razões de concentrações dos enantiômeros da fexofenadina reservatório fetal/reservatório materno obtidas no modelo *ex vivo* são similares às razões obtidas no estudo clínico de concentrações plasmáticas veia umbilical/veia materna, inferindo a validade do modelo *ex vivo* de predição da transferência placentária *in vivo* dos enantiômeros da fexofenadina.

REFERÊNCIAS

ABDULJALIL, K.; FURNESS, P.; JOHNSON, T. N.; ROSTAMI-HODJEGAN, A.; SOLTANI, H. Anatomical, physiological and metabolic changes with gestational age during normal pregnancy: a database for parameters required in physiologically based pharmacokinetic modelling. **Clin Pharmacokinet**, Auckland, v.51, n.6, p.365-96, 2012.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução RDC nº 27, de 17 de maio de 2012. **Diário Oficial**, 22 de maio de 2012.

AHFS DRUG INFORMATION 2005. Bethesda: American society of health – system pharmacists, 2005. p. 31-36.

AMACHAI, B.; GRUNWALD, M. H.; BRENNER, L. Fexofenadine hydrochloride – a new anti-histaminic drug. **IMAJ.**, v. 3, p. 207-9, 2001.

ANDERSON, G.D. Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach. **Clin Pharmacokinet**, Auckland, v.44, n.10, p.989-1008, 2005.

ANGER, G. J, PIQUETTE-MILLER, M. **Pharmacokinetic studies in pregnant women**. Clin. Pharmacol. Ther. v.83, p. 184–87, 2008.

ASTEC: ADVANCED SEPARATION TECHNOLOGIES INC. **Ciclobond Handbook**. 6. ed. New Jersey, 2002.

ASTEC: ADVANCED SEPARATION TECHNOLOGIES INC. **Chirobiotic Handbook**. 5. ed. New Jersey, 2004.

AKEMINE, Y. determinants of the stereoselective pharmacokinetic of fexofenadina. *Yakugaku Zasshi.*, v. 135, n.3, p. 473-481, 2015.

AKEMINE, Y.; MIURA, M.; SUNAGAWA, S.; KAGAYA, H.; YASUI-FURUKORI, N.; UNO, T. Influence of drug-transporter polymorphisms on the pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers. **Xenobiotica**, v. 11, n. 40, p. 782-789, 2010.

AMIN, M.L. P-glycoprotein inhibition for optimal drug delivery. **Drug Target Insights**, Auckland, v.7, p.27-34, 2013.

BALAYSSAC, D.; AUTHIER, N.; CAYRE, A.; COUDORE, F. Does inhibition of P-glycoprotein lead to drug-drug interactions? **Toxicol. Lett.**, n. 156, p. 319-329, 2005.

BREIER, A. R.; PAIM, C. S.; STEPPE, M.; SCHAPOVAL, E. E. S. Development and validation of dissolution tests for fexofenadine hydrochloride capsules and coated tablets. **J. Pharmaceut. Sci.**, v. 2, n. 8, p. 289-298, 2005.

BREIER, A. R.; STEPPE, M.; SCHAPOVAL, E. E. S. Photodegradation kinetics of fexofenadine hydrochloride using a LC method. **Chromatographia**, n. 64, p. 725-729, 2006.

BREIER, A. R.; STEPPE, M.; SCHAPOVAL, E. E. S. Validation of UV spectrophotometric method for fexofenadine hychloride in pharmaceutical formulations and comparison with HPLC. **Anal. Lett.**, v. 40, p. 2329-2337, 2007.

CAMELO, JR. J. S.; MARTINEZ, F. E.; JORGE, S. M.; de SALA, M. M. A new method for sampling maternal blood in the placental intervillous space. **Fetal Diag. Ther.**, v. 5, n. 10, p. 322-325, 1995.

CARCORBI, I. P-glycoprotein: Tissue Distribution, Substrates, and Functional Consequences of Genetic Variations. In: Fromm, M. F.; Kim, R. B. **Drug Transporters**. Ed. Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2011. p. 261-283.

CECCALDI, P-F.; GAVALD, L.; MANDELBROT, L.; REY, E.; FARINOTTI, R.; TRELUYER, J-M.; GIL, S. Functional role of P-Glycoprotein and binding protein effect on the placental transfer of lopinavir/ritonavir in the ex vivo human perfusion model. **Obstet Gynecol Int**, New York, v. 2009, p.1-6, 2009.

CECKOVA-NOVOTNA, M.; PAVEK, P.; STAUD, F. P-glycoprotein in the placenta: Expression, localization, regulation and function. **Reprod. Toxicol.**, n. 22, p. 400-410, 2006.

CHAN, K. Y.; GEORGE, R. C.; CHEN, T.; OKERHOLM, R. A. Direct enantiomeric separation of terfenadine and its major acid metabolite by high-performance liquid chromatography, and lack of stereoselective terfenadine enantiomer biotransformation in man. **J. Chromatogr.**, v. 571, p. 291-297, 1991.

CHEN, C. Some pharmacokinetics aspects of the lipophilic terfenadine and zwitterionic fexofenadine in humans. **Drug R. D.**, v. 5, n. 8, p. 301-314, 2007.

CHO, H.; J.; YOON, I.; S. Pharmacokinetic Interactions of Herbs with Cytochrome P450 and P-Glycoprotein. [Evid Based Complement Alternat Med.](#), v. 2015, n. 736431, p. 1-10, 2015.

CHOONG, E.; DOBRINAS, M.; CARRUPT, P.; EAP, C. The permeability P-glycoprotein: a focus on enantioselectivity and brain distribution. **Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.**, v. 6, n. 8, p. 953-965, 2010.

COCKCROFT, D. W.; GAULT, M. H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. **Nephron**, v. 1, n. 16, p. 31-41, 1976.

CORDON-CARDO, C.; O'BRIAN, J. P.; BOCCIA, J.; CASALS, D.; BERTINO, J. R.; MELAMED, M. R. Expression of the multidrug resistance gene product (P-glycoprotein) in human normal and tissues. **J. Histochem. Cytochem.**, n. 38, p. 1277-1287, 1990.

COUTANT, J. E.; WESTERMARK, P. A.; NARDELLA, P. A.; WALTER, S. M.; OKERHOLM, R. A. Determination of terfenadine acid metabolic in plasma using solid-phase extraction and high performance liquid chromatography with fluorescence detection. **J. Chromatogr. B.**, n. 570, p. 139-148, 1991.

DANIÈLE EVAIN-BRION, PAUL BERVEILLER ET SOPHIE GIL Placental Transfer of **Drugs h erapie** v., 69, n. 1, p. 3-11, 2014

DARBY, R.A.J; CALLAGHAN, R; MCMAHON, R.M. P-glycoprotein inhibition: the past, the present and the future. **Curr Drug Metabolism**, Oxford, v. 12, p. 722-31, 2011.

DEGORTER, M. K. XIA, C. Q.; YANG, J. J.; KIM, R. B. Drug transporters in drug efficacy and toxicity. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.** n. 52, p. 249–73, 2012.

DRESCHER, S.; SCHAEFFELER, E.; HILTZ, M.; HOFMANN, U.; SCHWAB, M.; BRINKMANN, U.; EICHELBAUM, M.; FROMM, M. F. MDR I gene polymorphisms and disposition of the P-glycoprotein substrate fexofenadine. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, n. 53, p. 526-534, 2002.

DUPONT, W. D.; PLUMMER, W. D. Power and sample size calculations: A review and computer program. **Control. Clin. Trial.**, v. 11, p. 116-128, 1990.

EIKEL, D.; VAVREK, M.; SMITH, S.; BASON, C.; YEH, S.; KORFMACHER, W. A.; HENION, J. D. Liquid extraction surface analysis mass spectrometry (LESA-MS) as novel profiling tool for drug distribution and metabolism analysis: terfenadine example. **Rapid Commun. Mass Spectrom.**, v. 25, p. 3587-3596, 2011.

ESTUDANTE, M.; MARAIS, J.G.; SOVERAL, G.; BENET, L.Z. Intestinal drug transporters: An overview. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, Amsterdam, v. 65, n. 10, p. 1340-1356, 2013.

ETWEL, F.; HUTSON, J. R.; MADADI, P.; GARERI, J.; KOREN, G. Fetal and perinatal exposure to drugs and chemicals: novel biomarkers of risk. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v. 54, p. 295-315, 2014.

FEGHALI, M.N.; MATTISON, D.R. Clinical Therapeutics in Pregnancy. **J Biomed Biotechnol**, Cairo, v.2011, p.1-13, 2011.

FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Center for Drug Evaluation Research. Guidance for Industry, Pharmacokinetics in Pregnancy - Study Design, Data Analysis, and Impact on Dosing and Labeling. Rockville, Maryland: Food and Drug Administration, US Department of Health and Human Services, October 2004: 1-14. Disponível em: <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM072133.pdf>>. Acesso em Julho de 2012.

FLYNN, C. A.; ALNOUTI, Y. REED, G. A. Quantification of transporter substrate fexofenadine in cell lysates by chromatography/tandem mass spectrometry. **Rapid Commun. Mass Spectrom.**, n. 25, p. 2361-2366, 2011.

FU, I.; WOOLF, E. J.; MATUSZEWSKI, B. K. Determination of fexofenadine in plasma human using 96-well solid phase extraction and HPLC with tandem mass spectrometric detection. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v. 35, p. 837-846, 2004.

GAOHUA, L.; ABDULJALIL, K.; JAMEI, M.; JOHNSON, T.N.; HODJEGAN, A.R. A pregnancy physiologically-based pharmacokinetic (p-PBPK) model for disposition of drugs metabolized by CYP1A2, CYP3A4 and CYP2D6. **Br J Clin Pharmacol**, Oxford, 2012.

GEDEON, C.; KOREN, G. Designing pregnancy centered medications: Drugs which do not cross the human placenta. **Placenta**, v. 27, p. 861-868, 2006.

GIACOMINI, K. M.; HUANG, S. M.; TWEEDIE, D. J.; BENET, L. Z.; BROUWER, K. L. R.; CHU, X.; DAHLIN, A.; EVERS, R.; FISCHER, V.; HILLGREN, K. M.; HOFFMASTER, K. A.; ISHIKAWA, T.; KEPPLER, D.; KIM, R. B.; LEE, C. A.;

NIEMI, M.; POLLI, J. W.; SUGIYAMA, Y.; SWAAN, P. W.; WARE, J. A.; WRIGHT, S. H.; YEE, S. W.; ZAMEK-GLISZCZYNSKI, M. J.; ZHANG, L. Membrane transporters in drug development. **Nat. Rev. Drug Discov.**, v. 9, p. 215-236, 2010.

GONG, I. Y.; KIM, R. B. Impact of genetic variation in OATP transporters to drug disposition. **Drug Metab. Pharmacokinet.**, 2012.

GÜBITZ G.; SCHMID, M. G. **Chiral separations: methods and protocols**. New Jersey: Humana press, v. 243, p.61-172, 2004.

HAUFROID, V. Genetic polymorphisms of ATP-binding cassette transporters ABCB1 and ABCC2 and their Impact on Drug Disposition. **Current Drug Targets**. n. 12, p. 631-646, 2011.

HEIKKINEN, T.; EKBLAD, U.; PALO, P.; LAINE, K. Pharmacokinetics of fluoxetine and norfluoxetine in pregnancy and lactation. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v.73, n. 4, p. 30-7, 2003.

HENDRICK, V.; ZACHARY N; LORI, L.; A.; HWANG, S.; HAYNES, D. Placental Passage of Antidepressant Medications. **Am J Psychiatry.**, v. 160, p.993–996, 2003

HEMAUER, S. J.; NANOVSKEYA, T. N.; ABDEL-RAHMAN, S. Z.; PATRIKKEVA, S. L.; HANKINS, G. D. V.; AHMED, M. S. Modulation of human placental P-glycoprotein expression and activity by MDR1 gene polymorphisms. **Biochem. Pharmacol.**, v. 79, p. 921–925, 2010.

HENNESSY, M.; SPIERS, J.P. A primer of P-glycoprotein the multidrug transporter. **Pharmacol. Res.**, v.55, p.1-15, 2007.

HIEMKE, C.; HÄRTTER, S. Pharmacokinetic of selective serotonin reuptake inhibitors. **Pharmacol. Therap.**, v. 85, p. 11-28, 2000.

HILLGREN, K.M.; KEPLER, D.; ZUR, A.A.; GIACOMINI, K.M.; STIEGER, B.; CASS, C.E.; ZHANG, L.; INTERNATIONAL TRANSPORTER CONSORTIUM. Emerging transporters of clinical importance: an update from the International Transporter Consortium. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v.94, n.1, p.52-63, 2013.

HINES, R.; N. Developmental expression of drug metabolizing enzymes: Impact on disposition in neonates and young children. **Inter. J. Pharm.**, v. 452, p. 3–7(2013

HITZL, M.; SCHAEFFELER, E.; HOCHER, B.; SLOWINSKI, T.; HALLE, H.; EICHELBAUM, M. Variable expression of P-glycoprotein in the human placenta and its association with mutations of multidrug resistance 1 gene (MDR1, ABCB1). **Pharmacogenetics**, v. 5, n. 14, p. 309-318, 2004.

HOFMANN, U.; SEILER, M.; DRESCHER, S.; FROMM, M. Determination of fexofenadine in the human plasma and urine by liquid chromatography-mass spectrometry. **J. Chromatogr. B.**, n. 766, p. 227-233, 2002.

HUTSON, J. R.; KOREN, G.; MATTHEWS, S. G. Placental P-glycoprotein and breast cancer resistance protein: Influence of polymorphism on fetal drug exposure and physiology. *Placenta*, v. 31, p. 351-357, 2010.

HUTSON, J.; R.; GARCIA-BOURNISSEN, F.; DAVIS, A.; KOREN, G. The human placental perfusion model: A systematic review and development of a model to predict in vivo transfer of therapeutics drugs. **Clin. Pharm. Ther.**, v. 90, n. 1, 2011.

HUTSON, J. R. Prediction of placental drug transfer using the human placental perfusion model. **J. Poul. Ther. Clin. Pharmacol.**, v. 18, n. 3, p. 533-543, 2011.

ILISZ, I.; BERKECZ, R.; PÉTER, A. Retention mechanism of high-performance liquid chromatographic enantioseparation on macrocyclic glycopeptide-based chiral stationary phases. **J. Chromatogr. A**, n. 1216, p. 1845–1860, 2009.

INGLESE, C.; PERRONE, M. G.; BERARDI, F.; PERRONE, R.; COLABUFO, N. A. modulation and absorption of xenobiotics: the synergistic role of CYP450 and P-gp activities in cancer and neurodegenerative disorders. **Curr. Drug Metab.**, n. 12, p. 702-712, 2011.

ISOHERRANEN, N.; THUMMEL, K.E. Drug metabolism and transport during pregnancy: How does drug disposition change during pregnancy and what are the mechanisms that cause such changes? **Drug Metab Dispos**, Bethesda, v.41, n.2, p.256-62, 2013.

IQBAL, M.; AUDETTE, M. C.; PETROPOULOS, S.; GIBB, W.; MATTHEWS, S. G. Placental drug transporters and their role in fetal protection. *Placenta*, v. 33, n. 3, p. 137-142, 2012.

KALLIOKOSKI, A.; NIEMI, M. Impact of transporters on pharmacokinetics. **Br. J. Pharmacol.**, n. 158, p. 693-705, 2009.

KARLGREN, M.; VILDHEDE, A.; NORINDER, U.; WISNIEWSKI, J. R.; et al. Classification of Inhibitors of Hepatic Organic Anion Transporting Polypeptides (OATPs): Influence of Protein Expression on Drug–Drug Interactions. **J. Med. Chem.**, v. 55, p. 4740–4763, 2012.

KE, A. B.; ROSTAMI-HODJEGAN, A.; ZHAO, P.; UNADKAT, D. Pharmacometrics in pregnancy: an unmet need. **Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.**, v. 54, p.53–69, 2014.

KEARNS, G.; L.: ABDEL-RAHMAN, S.; M.; ALANDER S.; W.; BLOWEY, D. L.; LEEDER, J. S.; KAUFFMAN, R.; E. Developmental Pharmacology —Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children. **N. Engl. J. Med.**, n. 349, p.1157-67, 2003.

KIM, J.; RIGGS, W.; MISRI, S.; KENT, N.; OBERLANDER, T. F.; GRUNAU, R. E.; FITZGERALD, C.; RURAK, D. W. Stereoselective disposition of fluoxetine and norfluoxetine during pregnancy and breast-feeding. **J. Clin. Pharmacol.**, v. 2, n. 61, p. 155-163, 2005.

KIM, R. B.; LEAKE, B. F.; CHOO E. F.; KUBBA, S. V.; SHWARZ, U. I.; TAYLOR, A.; XIE, H. G.; MCKINSEY, J.; ZHOU, S.; LAN, L. B.; SCHUETZ, J. D.; SCHUETZ, E. G.; WILKINSON, G. R. Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and Africans Americans. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 70, p. 189-199, 2001.

KNOPPERT, D. Safety and efficacy of drugs in pregnancy. **J Popul Ther Clin Pharmacol**, Toronto, v.18, n.3, p.506-12, 2011.

KÖCK, K.; BROUWER, K.L.R. A Perspective on Efflux Transport Proteins in the Liver. **Clin. Pharmacol. Ther.**, St. Louis, v. 92., n. 5, p.599-612, 2012.

KORNUM, J. B.; NIELSEN, R. B.; PEDERSEN, L.; MORTENSEN, P. B.; METTE, N. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors during early pregnancy and risk of congenital malformations: update analysis. **Clin. Epidemiol.**, n. 2, p. 29-36, 2010.

KONIECZNA, A.; ERDOŠOVA, B.; LICHNOVSKA, R.; JANDL, M.; ČIŽKOVA, K.; EHRMANN, J. Differential expression of ABC transporters (MDR1, MRP1,BCRP) in developing human embryos. **J Mol Hist.**, v. 42, p. 567–574, 2011.

KUSUHARA,H.; MIURA, M.; YASUI-FURUKORI, N.; YOSHIDA, K. et. al. Effect of coadministration of single and multiple doses of rifampicin on the pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers in healthy subjects. **Drug Metab. Dispos.**, v. 41, p. 206-213, 2013.

LÄMMERHOFER, M. Chiral recognition by enantioselective liquid chromatography: Mecanisms and modern chiral stationary phases. **J. Chromatogr. A**, n. 1217, p. 814-856, 2010.

LAI, Y.; HSIAO, P. Beyond the ITC White Paper: emerging sciences in drug transporters and opportunities for drug development. **Curr Pharm Des.**, v. 20, n.10, p. 1577-94, 2014.

LIN, J. H.; YAMAZAKI, M. Role of P-glicoprotein in pharmacokinetics. **Clin. Pharmacokinet.**, v.42, n. 1, p. 59-98, 2003.

LOUGHHEAD, A. M. et al. Placental passage of tricyclic antidepressants. **Biological Psychiatry**, New York, v. 59, n. 3, p. 287-290, 2006.

MARZOLINI, C.; PAUS, E.; BUCLIN, T.; KIM, R.B. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): Recent advances and clinical relevance. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v.75, n.1, p.13-33, 2004.

MASON, C. W.; BUHIMSCHI, I. A.; BUHIMSCHI, C. S.; DONG, Y.; WEINER, C. P.; SWAAN, P. W. ATP-binding cassette transporter expression in human placenta as a function of pregnancy condition. **Drug Metab. Dispos.**, v. 39, n. 6, p. 1000-1007, 2011.

MATSUSHIMA, S.; MAEDA, K.; HAYASHI, H.; DEBORI, Y.; SCHINCKEL, A. H.; SCHUETZ, J.; KUSUHARA, H.; SUGIYAMA, Y. Involvement of multiple efflux transporters in hepatic disposition of fexofenadine. **Mol. Pharmacol.**, v. 73, n. 5, p. 1474-1483, 2008.

MAZÁK, K.; KÖKÖSI, J.; NOSZÁL, B. Lipophilicity of zwitterions and related species: A new insight. *Eur. J. Pharm. Sci.*, n. 44, p. 68-73, 2011.

MICHELL, A.; A.; GIBOA, S.; M.; WERLER, M.; KELLEY, K.; E.; LOUIK, C.; HERNANDES-DIAZ, S.; STUDY, N.B.D.P. Medications use during pregnancy, with focus on prescription drugs 1976-2008. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 205, n. 51, 2011.

MIKUS, P.; VALÁSKOVÁ, I.; HAVRÁNEK, E. Determination of fexofenadine in tablets by capillary electrophoresis in free solution and in solution with cyclodextrins as analyte carriers. *Drug Dev. Ind. Pharm.*, v. 31, p. 795–801, 2005.

- MILLER, R.; K.; WIER, P.; J.; MAULIK, D.; SANT'AGNESE, P.; A. Human placenta in vitro: characterization during 12 h of dual perfusion. *Contrib. Gynecol. Obster.*, v. 13, p. 77-84, 1985.
- MING, X.; KNIGHT, B. M.; THAKKER, D. R. Vectorial transport of fexofenadine across Caco-2 cells: Involvement of apical uptake and basolateral efflux transporters. *Mol. Pharmaceutics*, v. 8, p. 1677-1686, 2011.
- MIURA, M.; UNO, T. Clinical pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers. **Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.**, v. 1, n. 6, p. 69-74, 2010.
- MIURA, M.; UNO, T.; TATEISHI, T.; SUZUKI, T. Determination of fexofenadine enantiomers in human plasma with high-performance liquid chromatography. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, n. 43, p. 741-745, 2007.
- MIURA, M.; UNO, T.; TATEISHI, T.; SUZUKI, T. Pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers in healthy subjects. **Chirality**, n. 19, p. 223-227, 2007.
- MOISES, E.; C.; D; DUARTE, L.; B.; CAVALLI, R. C.; CARVALHO, D.; M.; FILGUEIRA, G.; C.; O.; MARQUES, M. P., LANCHOTE, V.; L.; DUARTE, G. Transplacental Distribution of Lidocaine and Its Metabolite in Peridural Anesthesia Administered to Patients With Gestational Diabetes Mellitus. **Reproductive Sciences.**, p. 1-7, 2015.
- MÖLSÄ, M.; HEIKKINEN, T.; HAKKOLA, J.; HAKALA, K.; WALLERMAN, O.; WADELIUS, M.; WADELIUS, C.; LAINE, K. Functional role of P-glycoprotein in the human blood-placental barrier. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 2, n. 78, p. 123-131, 2005.
- MONTANARI, F.; ECKE, G.F. Prediction of drug-ABC-transporter interaction — Recent advances and future challenges [Adv Drug Deliv Rev.](#), 2015 [em impressão].
- MYLLYNEN, P.; PASANEN, M.; VÄHÄKANGAS, K. The fate and effects of xenobiotics in human placenta. **Expert Opin Drug Metab Toxicol**, London, v. 3, n. 3, p. 331-46, 2007.
- MYLLYNEN, P.; VÄHÄKANGAS, K. Placental transfer and metabolism: An overview of the experimental models utilizing human placental tissue. **Toxicology in Vitro**, v. 27, p. 507-512, 2013.
- MYLLYNEN, P.; MATHIESEN, L.; WEIMER, M.; ANNOLA, K.; IMMONEN, E. et al. Preliminary interlaboratorial comparison of the ex vivo dual placental perfusion system. **Reprod. Toxicol.**, v. 30, p. 94-102, 2010.
- NI, Z.; MAO, Q. ATP-Binding Cassette Efflux Transporters in Human Placenta. **Curr. Pharm. Biotechnol.**, v. 12, n. 4, p. 674-685, 2011.
- NIROGI, R. V. S.; KANDIKERE, V. N.; SHUKLA, M.; MUDIGONDA, K.; SANTOSH, M.; KOMARNENI, P. Quantification of fexofenadine in human plasma by liquid chromatography coupled to electrospray tandem mass spectrometry using mosapride as internal standart. **Biomed. Chromatogr.**, v. 21, p. 209-216, 2007.
- NORDENG, H.; SPIGSET, O. Treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in the third trimester of pregnancy. **Drug Safety**, v. 7, n. 28, p. 565-581, 2005.

PANIGEL, M.; PASCAUD, M.; BRUN, J. L.; Radioangiographic study of circulation in the villi and intervillous space of isolate human placental cotyledon kept viable by perfusion. **J. Physiol.**, v. 59, n. 277, 1967.

PARIANTE, C.; KIM, R. B.; MAKOFF, A.; KERWIN, R. W. Antidepressant fluoxetine enhances glucocorticoid receptor function *in vitro* by modulating membrane steroid transporters. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, n. 139, p. 1111-1118, 2003.

PATHAK, S. M.; KUMAR, A. R.; MUSMADE, P.; UDUPA, N. A simple and rapid high performance liquid chromatography method with fluorescence detection for the estimation of fexofenadine in rat plasma – Application to preclinical pharmacokinetics. **Talanta**, n. 76, p. 338-346, 2008.

PÁVEK, P.; FENDRICH, Z.; STAUD, F.; MALÁKOVA, J.; BROZMANOVÁ, H.; LÁZNÍČEK, M.; SEMECKY, V.; GRUNDMAN, M.; PALICKA, V. Influence of P-glycoprotein on the transplacental passage of cyclosporine. **J. Pharm. Sci.**, v. 90, n. 10, p. 1583-1592, 2001.

PEER, D.; DEKEL, Y.; MELIKHOV, D.; MARGALIT, R. Fluoxetine inhibits multidrug resistance extrusion pumps and enhances responses to chemotherapy in syngeneic and human xenograft mouse tumor models. **Cancer Res.**, n. 64, p. 7562-7569, 2004.

PETERS, E. J.; REUS, V.; HAMILTON, S. P. The ABCB1 transporter gene and antidepressant response. **Biol. Rep.**, v. 1, n. 23, p. 1-4, 2009.

PROUILLAC, C.; LECOEUR, S. The role of the placenta in fetal exposure to xenobiotics: Importance of membrane transporters and human models for transfer studies. **Drug Metab. Dispos.**, v. 38, n. 10, p. 1623-1635, 2010.

OMARI, M. M. A.; BADWAN, A. A.; ZUGHUL, M. A.; DAVIES, J. E. D. Fexofenadine/Cyclodextrin inclusion complexation: Phase solubility, thermodynamics, physicochemical, and computational analysis. **Drug Dev. Ind. Pharm.**, n. 35, p. 1205-1215, 2007.

RAHI, M.; HEIKKINEN, T.; HAKKOLA, J.; HAKALA, K.; WADELIUS, M.; WADELIUS, C.; LAINE, K. Influence of adenosine triphosphate and ABCB1 (MDR1) genotype on the P-glycoprotein-dependent transfer of saquinavir in the dually perfused human placenta. **Hum. Exp. Toxicol.**, v. 1, n. 27, p. 65-71, 2008.

RAHI, M.; HEIKKINEN, T.; HÄRTTER, S.; HAKKOLA, J.; HAKALA, K.; WALLERMAN, O.; WADELIUS, M.; WADELIUS, C.; LAINE, K. Placental transfer of quetiapine in relation to P-glycoprotein activity. **J. Psychopharmacol.**, v. 7, n. 21, p. 751-756, 2007.

RASMUSSEN, K.; M.; YAKTINE, A. L. Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines; Institute of Medicine; National Research Council. **Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines**. Washington, DC: National Academies Press; 2009.

ROBBINS, D. K.; CASTLES, M. A.; PACK, D. J.; BHARGAVA, V. O.; WEIR, S. J. Dose proportionality and comparison of single and multiple dose pharmacokinetics of fexofenadine (MDL 16455) and its enantiomers in healthy male volunteers. **Biopharm.**

Drug dispos., n. 19, p. 455-463, 1998.

RUBINCHIK-STERN, M.; EYAL, S. Drug interactions at the human placenta: what is the evidence? **Front. Pharmacol.**, v. 3, n. 126, p. 1-7, 2012.

RUSTICHELLI, C.; GAMBERINI, M. C.; FERIOLI, V.; GAMBERINI, G. Enantioselective analyses of antihistaminic drugs by high-performance liquid chromatography. **Chromatographia**, n. 60, p. 99-103, 2004.

SAKUGAWA, T.; MIURA, M.; HOKAMA, N.; SUZUKI, T.; TATEISHI, T.; UNO, T. Enantioselective disposition of fexofenadine with the P-glycoprotein inhibitor verapamil. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 5, n. 67, p. 535-540, 2009.

SATRY, B. V. R.; Techniques to study human placenta transport. **Adv. Drug Deliv. Reviews**, v. 38, p. 17-39, 1999.

SCHNEIDER, H.; PANIGEL, M.; DANCIS, J. Transfer across the perfused human placenta of antipyrine, sodium and leucine. **Am. J. Obstet. Gynecol.** v. 114, p.822-828, 1972.

SHIMIZU, M.; UNO, T.; SUGAWARA, K.; TATEISHI, T. Effects of itraconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of fexofenadine, a substrate of P-glycoprotein. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 5, n. 61, p. 538-544, 2006.

SHON, J.; YOON, Y.; HONG, W.; NGUYEN, P. M.; LEE, S.; CHOI, Y.; CHA, I.; SHIN, J. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of fexofenadine in relation to the MDR1 genetic polymorphism. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 2, n. 78, p. 191-201, 2005.

SMIT, S. M.; GUMS, J. G. Fexofenadine: biochemical, pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and its unique role in allergic disorders. **Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.**, v. 7, n. 5, p. 813-822, 2009.

SMIT, J. W.; HUISMAN, M. T.; TELLINGEN, O.; WILTSHIRE, H. R.; SCHINKEL, A. H. Absence or pharmacological blocking of placental P-glycoprotein profoundly increases fetal exposure. **J. Clin. Invest.**, v. 104, n. 10, p. 1441-1447, 1999.

SO, M.; BOZZO, P.; INOUE, M.; EINARSON, A. Safety of antihistamines during pregnancy and lactation. **Motherisk Update**. V. 56, p. 427-429, 2010.

SUDHAKARAN, S.; RAYNER, C.; R.; LI, J.; KONG, D. C. M.; GUDE, N.; M.; NATION, R.; L. Inhibition of placental P-glycoprotein: impact on indinavir transfer to the foetus. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 65, n. 5, p. 667-673, 2007.

STANTON, M. L.; JOY, M. S.; FRYE, R. F. Validation and application of a liquid chromatography-tandem mass spectrometric method for quantification of the drug transport probe fexofenadine in human plasma using 96-well filter plates. **J. Chromatogr. B.**, v. 878, p. 497-501, 2010.

STAUD, F.; CECKOVA, M.. Regulation of drug transporter expression and function in the placenta. **Expert Opin Drug Metab Toxicol.**, v. 11, n. 4, p.533-55, 2015.

STAUD, F.; CERVENY, L.; CECKOVA, M. Pharmacotherapy in pregnancy: effect of ABC and SLC transporters on drug transport across the placenta and fetal drug exposure. **J. Drug Target.**, v. 20, n. 9, p. 736-763, 2012.

SUGAWARA, I.; KATAOKA, I.; MORISHITA, Y.; HAMADA, H.; TSURUO, T.; ITOYAMA, S. Tissue distribution of P-glycoprotein encoded by a multidrug-resistant gene as revealed by a monoclonal antibody, MRK 16. **Cancer Res.**, n. 48, p. 1926-1929, 1988.

SYME, M.; R.; PAXTON, W.; J.; KEELAN, J.; A. Drug metabolism by the human placenta. *Clin Pharmacokinet.*, v. 43, n. 8, p. 487-514, 2004.

TANABE, M.; IERI, I.; NAGATA, N.; INOUE, K.; ITO, S.; KANAMORI, Y.; TAKAHASHI, M.; KURATA, Y.; KIGAWA, J.; HIGUCHI, S.; TERAOKA, N.; OTSUBO, K. Expression of P-glycoprotein in human placenta: relation to genetics polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, n. 3, p. 1137-1143, 2001.

TANAKA, Y.; YOSHIKAWA, Y.; YASUI, H. Development of a highly sensitive methodology for quantitative determination of fexofenadine in a microdose study by multiple injection method using ultra-high performance liquid chromatography with tandem mass spectrometry. **Biol. Pharm. Bull.**, v. 35, n. 5, p. 698-704, 2012.

TATEISHI, T.; MIURA, M.; SUZUKI, T.; UNO, T. The different effects of itraconazole on the pharmacokinetics of fexofenadine enantiomers. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, v. 65, n. 5, p. 693-700, 2008.

TERHECHTE, A.; BLASCHKE, G. Investigation of stereoselective metabolism of chiral H₁-antihistaminic drug terfenadine by high-performance liquid chromatography. **J. Chromatogr. A.**, v. 694, p. 219-225, 1995.

THE MERCK Index. An encyclopedia of chemicals, drugs, and biological. 13 ed. Withehouse Station, New Jersey, Merck, Research Laboratories Division of Merck & Co., Inc., 2001.

TOGAMI, K.; TOSAKI, Y.; CHONO, S.; MORIMOTO, K.; HAYASAKA, M.; TADA, H. Enantioselective uptake of fexofenadine by Caco-2 cells as model intestinal epithelial cells. **J. Pharm. Pharmacol.**, v. 65, n. 1, p. 22-29, 2013.

UNCETA, N.; BARRONDO, S.; de AZÚA, I. R.; GÓMEZ-CABALLERO, A.; GOICOLEA, M. A.; SALLÉS, J.; BARRIO, R. J. Determination of fluoxetine, norfluoxetine and their enantiomers in rat plasma and brain samples by liquid chromatography with fluorescence detection. **J. Chromatogr. B.**, n. 852, p. 519-528, 2007.

UNO, T.; YASUI-FURUKORI, N.; TAKAHATA, T.; SUGAWARA, K.; TATEISHI, T. Liquid chromatographic determination of fexofenadine in human plasma with fluorescence detection. **J. Pharm. Biomed. Anal.**, v. 35, p. 937-942, 2004.

USHIGOME, F.; TAKANANGA, H.; MATSUO, H.; YANAI, S.; TSUKIMORI, K.; NAKANO, H.; UCHIUMI, T.; NAKAMURA, T.; KUWANO, M.; OHTANI, H.;

SAWADA, Y. Human placental transport of vinblastine, vincristine, digoxin and progesterone: contribution of P-glycoprotein. **Eur. J. Pharmacol.**, n. 408, p. 1-10, 2000.

VÄHÄKANGAS, K.; MYLLYNNEN, P. Drugs transporters in the blood-placental barrier. **Br. J. Pharmacol.**, n. 158, p. 665-678, 2009.

VAN DER AA, E. M. et al. Mechanisms of drug transfer across the human placenta. **Pharmacy World & Science: PWS**, Heidelberg, v. 20, n. 4, p. 139-148, 1998.

VARMA, M.V.; ASHOKRAJ, Y.; DEY, C.S.; PANCHAGNULA, R. P-glycoprotein inhibitors and their screening: a perspective from bioavailability enhancement. **Pharmacol. Res.**, London, v.48, n.4, p.347-59, 2003.

YAMANE, N.; TOZUKA, Z.; SUGIYAMA, Y.; TANIMOTO, T.; YAMAZAKI, A.; KUMAGAI, Y. Microdose clinical trial: quantitative determination of fexofenadine in human plasma using liquid chromatography/electrospray ionization tandem mass spectrometry. **J. Chromatogr. B.**, v. 858, p. 118-128, 2007.

YAO, M.; SRINIVAS, N.; R. Quantification of fexofenadine in biological matrices: a review of bioanalytical methods. **Biomed. Chromatogr.**, v. 26, p. 942-961, 2012.

YI, S.; HONG, K.; LIM, H.; CHUNG, J.; OH, D.; KIM, J.; JUNG, H.; CHO, J.; YU, K.; JANG, I.; SHIN, S. A variant 2677A allele of the MDRR1 gene affects fexofenadine disposition. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 5, n. 76, p. 418-427, 2004.

YOUNG, A. M.; ALLEN, C. E.; AUDUS, K. L. Efflux transporters of the human placenta. **Adv. Drug Deliv. Rev.**, n. 55, p. 125-132, 2003.

WADELIUS, M.; DARJ, E.; FRENNE, G.; RANE, A. Induction of CYP2D in pregnancy. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 62, n. 4, p. 400-7, 1997

WANG, J. S.; NEWPORT, D. J.; STOWE, Z. N.; DONAVAN, J. L.; PENNELL, P. B.; DeVANE, C. L. The emerging importance of transporter proteins in the psychopharmacological treatment of the pregnant patient. **Drug Metab. Rev.**, n. 39, p. 723-746, 2007.

WEBER, C. C.; KRESSMANN, S.; OTT, M.; FRICKER, G.; MÜLLER, W. E. Inhibition of P-glycoprotein function by several antidepressants may not contribute to clinical efficacy. **Pharmacopsychiatry**, v. 38, p. 293-300, 2005.

WEISS, J.; DORMANN, S. G.; MARTIN-FACKLAM, M.; KERPEN, C. J.; KETABI-KIYANVASH, N.; HAEFELI, W. E. Inhibition of P-glycoprotein by newer antidepressants. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 305, n. 1, 197-204, 2003.

ZAKERI-MILANI, P.; VALIZADEH, H. Intestinal transporters: enhanced absorption through P-glycoprotein-related drug interactions. **Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.**, London, v.10, n.6, p.859-871, 2014

ZHOU, S. F. Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition. **Xenobiotica**, v. 38, n. 7-8, p. 802-832, 2008.