

Género masculino vs feminino: factor relevante para as respostas farmacológicas e efeitos adversos de fármacos?

Vera Marisa Costa^{1, 2}, Maria de Lourdes Bastos², Félix Carvalho^{2, (*)}

¹ Instituto Superior de Saúde do Norte e da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

² REQUIMTE – Laboratório de Toxicologia, Departamento de Ciências Biológicas, Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto.

(*) felix@tt.up.pt

Resumo

As diferenças de eficácia dos fármacos, bem como a sensibilidade para os seus efeitos adversos, entre o género masculino e o género feminino, constituem um tema de interesse actual e incontornável numa sociedade em que se pretende que as terapias individualizadas assumam uma importância crescente. No passado, as mulheres foram sub-representadas, ou mesmo excluídas, da participação em estudos clínicos durante o desenvolvimento de novos fármacos, assumindo-se que as diferenças entre o género feminino e masculino na farmacocinética e/ou farmacodinâmica desses novos fármacos não eram relevantes. Essa exclusão era igualmente justificada pela necessidade de uma amostragem muito superior que a inclusão de mulheres nos estudos implicaria. Actualmente, a noção de homogeneidade entre géneros tem vindo a mudar, pelo que as diferenças entre géneros têm vindo a ser consideradas relevantes e com implicações na eficácia e na segurança dos mais variados fármacos. Esta mudança de comportamento não será alheia ao facto de se ter verificado que o risco de reacções adversas a fármacos, no sexo feminino, pode atingir valores 1,5- a 1,7-vezes superiores quando comparado com o sexo masculino. Neste artigo é apresentada uma visão geral do estado actual do conhecimento sobre os mecanismos fisiológicos e moleculares responsáveis por esta variabilidade entre géneros e o impacto que tem relativamente a alguns medicamentos clinicamente relevantes e altamente consumidos em Portugal.

1. Diferenças Fisiológicas e Anatómicas

Apenas as diferenças consideradas relevantes no âmbito deste tema serão abordadas. Homens e mulheres apresentam diferenças antropométricas significativas, não apenas em dimensões absolutas, mas também nas proporções dos diversos segmentos corporais. A maioria dos homens possui valores superiores às mulheres em quase todas as variáveis antropométricas (excepto na largura e circunferência da anca), embora sejam pouco frequentes os casos em que a dose é adaptada a estas variáveis. Por si só, a falta de ajustamento

ao peso corporal faz com que as mulheres, de uma forma geral, sejam expostas a doses mais elevadas de fármacos, com implicações óbvias na sua concentração plasmática e efeitos. Estudos de farmacovigilância estimaram que cerca de 93% das reacções adversas em mulheres e 83% nos homens estão associados à dose administrada, corroborando a importância do factor peso corporal.

Além das dimensões antropométricas, os homens e as mulheres diferem na composição corporal. As mulheres tendencialmente possuem maior percentagem

de gordura corporal, volume plasmático e fluxo de sangue pelos órgãos.

O trânsito gastrointestinal, de uma forma geral, é mais lento na mulher que no homem, o que poderá ter importância na absorção de fármacos administrados por via oral. No entanto, os estudos realizados neste âmbito até ao momento são controversos.

No que diz respeito à função renal, homens e mulheres também apresentam algumas diferenças. As mulheres apresentam uma taxa de filtração glomerular aproximadamente 10% mais baixa do que os homens, quando normalizada para a área de superfície corporal. Apesar disso, os homens tendem a ter níveis de creatinina plasmática mais elevados porque possuem maior quantidade de massa de músculo-esquelético. Relativamente ao fígado, este é o maior órgão interno e um dos mais importantes na modulação dos efeitos dos fármacos. Pesa cerca de 1,5 kg no homem adulto e entre 1,2 e 1,4 kg na mulher adulta.

2. Farmacocinética e Farmacodinâmia

A eficácia clínica de fármacos depende essencialmente de dois processos: farmacocinética ('o que o organismo faz ao fármaco') e farmacodinâmica ('o que o fármaco faz ao organismo').

Farmacocinética

Relativamente à farmacocinética, por norma, consideram-se 4 processos, condensados na abreviatura ADME (Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção/Eliminação). Os mecanismos subjacentes à farmacocinética, influenciados pelo género, podem ser divididos em factores moleculares e fisiológicos.

Os principais factores fisiológicos envolvidos são o menor peso corporal e tamanho dos órgãos, maior percentagem de gordura corporal, menor taxa de

filtração glomerular e diferente motilidade gástrica nas mulheres comparativamente com os homens. Os principais factores moleculares envolvidos na disposição do fármaco incluem as enzimas metabolizadoras e os transportadores do fármaco.

Por uma questão de clareza, os factores fisiológicos e moleculares serão abordados indiscriminadamente nos diferentes processos da farmacocinética e farmacodinamia sempre que se entendam como relevantes.

Absorção

A passagem de um fármaco para a circulação sistémica denomina-se absorção. Tendo em consideração que a via de administração oral de fármacos é a mais usual, factores como a secreção gástrica ácida, o tempo de esvaziamento gástrico e a taxa de trânsito intestinal são importantes factores fisiológicos na absorção de fármacos por esta via. A secreção gástrica ácida tem sido registada como sendo menor nas mulheres, sendo acompanhada de uma redução adicional do esvaziamento gástrico. É possível uma interação destes factores específicos do género com o processo de absorção, embora os estudos realizados sobre este postulado ainda não tenham sido amplamente esclarecedores. Recentemente, verificou-se que os níveis mais elevados de cádmio nos tecidos que normalmente se observam nas mulheres em relação aos homens são, essencialmente, resultado de uma captação mais eficiente de cádmio pelo transportador de metais DMT1, no tracto gastrointestinal pelas mulheres.

Distribuição

A ligação a proteínas plasmáticas pode alterar a conformação de um fármaco, entre as suas fracções ligada ou livre (sendo que é esta a fracção activa no

local activo). Embora a concentração de albumina, a proteína plasmática de maior ligação a fármacos, seja pouco afectada pelo género, a concentração da α_1 -glicoproteína ácida, uma proteína de ligação para fármacos neutros ou básicos, é ligeiramente menor nas mulheres, como resultado da sua diminuição pelos estrogénios endógenos. No entanto, e embora a disopiramida ou propranolol se liguem à α_1 -glicoproteína ácida, não foram relatadas diferenças significativas influenciadas pelo género para estes fármacos. Por outro lado, a ligação da imipramina às proteínas plasmáticas foi descrita como sendo mais baixa nas mulheres. De notar que os contraceptivos e a gravidez contribuem para uma ainda maior diminuição na produção da α_1 -glicoproteína ácida e por conseguinte nos seus níveis plasmáticos, o que resulta num aumento da fracção plasmática livre de fármacos como o diazepam, clordiazepóxido e a imipramina. Embora o significado clínico ainda não esteja bem esclarecido, um aumento da fracção livre destes fármacos poderá originar uma maior capacidade de distribuição pelos diferentes tecidos e conseqüente aumento do seu efeito agudo.

A ligação plasmática da testosterona à globulina de ligação às hormonas sexuais (SHBG) é superior nas mulheres relativamente aos homens e o tratamento com estrógenos aumenta este efeito.

Os níveis de lipoproteínas são diferentes consoante o género (a HDL é geralmente superior em mulheres); no entanto não se têm observado alterações farmacocinéticas relevantes relacionadas com este facto.

Finalmente, a proporção de tecido adiposo influencia o volume de distribuição de fármacos, nomeada e essencialmente os de características lipofílicas (que geralmente apresentam um maior volume de distribuição). Habitualmente, a gordura representa uma maior proporção do peso do corpo na mulher adulta do que no homem. Acrescente-se que a gordura

subcutânea é distribuída de forma diferente entre os géneros, pelo que as mulheres acumulam gordura no peito, coxas, ancas e antebraços. A gordura abdominal é acumulada acima do umbigo no homem e abaixo do mesmo na mulher. Como exemplo das implicações destas diferenças, verificou-se que a maior percentagem de gordura corporal nas mulheres é a principal responsável pela maior rapidez e duração de acção do vecurónio e do rocurónio (relaxantes musculares) devido à sua afinidade e acumulação no tecido adiposo, sendo provavelmente também esta a causa para a maior sensibilidade da mulher aos seus efeitos adversos e de ressaca pós-cirúrgica.

Metabolismo

A transformação química de xenobióticos em metabolitos geralmente mais polares designa-se por metabolismo e/ou biotransformação. Esta alteração química dos xenobióticos iniciais pode resultar em metabolitos mais ou menos activos, dependendo de cada situação. O metabolismo habitualmente divide-se em três tipos de reacções: reacções de fase I (ou de funcionalização), reacções de fase II (ou de conjugação) e reacções de fase III (catabolismo dos conjugados). O metabolismo é, sem dúvida, o processo mais estudado no que diz respeito a diferenças associadas ao género. Desta forma, a importância de várias enzimas envolvidas na biotransformação de fármacos de fase I e fase II será analisada de forma mais detalhada.

Enzimas metabolizadoras

As enzimas metabolizadoras mais importantes na biotransformação dos fármacos serão descritas individualmente e estarão enquadradas com alguns exemplos considerados relevantes na prática clínica. A divisão em reacções de fase I e II ajudará, no nosso ponto de

vista, a uma melhor e mais cuidada abordagem da farmacocinética.

Reacções de fase I

A super família do Citocromo P450 (CYP) é um dos principais sistemas de biotransformação de fármacos e é responsável pela maioria das reacções de fase I nos humanos. Todas as isoenzimas CYP discutidas de seguida estão localizadas nos cromossomas autossómicos e, por isso, as diferenças de género com base nas variações do alelo não seriam esperadas. A disparidade relativamente ao género é então devida à regulação da sua expressão e actividade, muito provavelmente através da influência hormonal endógena. De notar que o uso de contraceptivos tem demonstrado diminuir a actividade das isoenzimas CYP1A2, CYP2B6 e CYP2C19 e aumentar a actividade de CYP2A6 e uridina-5-difosfato glucuronosiltransferase (UGT); estas características podem constituir um factor enviesante e negligenciado aquando da análise das diferenças relacionadas com o género.

As isoenzimas CYP mais importantes serão descritas individualmente, de seguida.

CYP3A

As isoformas do CYP3A (principalmente a CYP3A4) são as enzimas humanas conhecidas por estarem envolvidas no metabolismo de maior número de fármacos (mais de 50% dos fármacos comercializados). Estas enzimas correspondem a 30% das enzimas do CYP presentes no fígado e 70% das CYP presentes nos enterócitos da parede intestinal, pelo que são as maiores responsáveis pelo metabolismo pré-sistémico ou efeito de primeira passagem. Tem sido repetidamente sugerido que a actividade do CYP3A é significativamente maior nas mulheres, através de estudos

com fármacos como a metilprednisolona, nifepidina, ciclosporina, eritromicina, verapamil, diazepam e alfentanil.

CYP2D6

É considerada a segunda isoenzima mais importante da superfamília CYP na metabolização de fármacos e apresenta um polimorfismo distinto dentro da população e independente do género. Vários agentes terapêuticos são parcial ou exclusivamente metabolizados pela CYP2D6 como, por exemplo, a codeína, o dextrometorfano, a amitriptilina, a imipramina e os β -bloqueadores (como o propranolol e metoprolol). Alguns estudos descrevem um ligeiro (mas significativo) aumento da actividade da CYP2D6 nas mulheres comparativamente com os homens.

CYP1A2

Esta isoenzima está envolvida no metabolismo de vários fármacos, incluindo a N-hidroxilação da cafeína e da teofilina, mas também na activação metabólica de vários carcinogénicos. É polimorficamente expressa, pelo que cerca de 50% de caucasianos são metabolizadores pobres e intermédios. A avaliação das concentrações molares urinárias dos metabolitos da cafeína, na população caucasiana e afro-americana identificou uma menor actividade da CYP1A2 nas mulheres comparativamente com os homens. Os agentes antipsicóticos tiotixeno, olanzapina e clozapina, todos eles substratos do CYP1A2, também apresentam uma eliminação significativamente maior nos homens, o que corrobora estas diferenças. Um aspecto interessante é que o tratamento de substituição estrogénica ou os contraceptivos têm demonstrado eliminar estas diferenças entre géneros.

Outras enzimas

Alguns trabalhos relatam níveis superiores (mas modestos) de CYP2E1 nos homens.

Para além das isoenzimas da CYP, a influência do género pode ser verificada noutros sistemas enzimáticos envolvidos nas reacções de fase I. Por exemplo, a xantina oxidase, que está envolvida no metabolismo da teofilina e da cafeína, apresenta uma maior actividade na mulher comparativamente com o homem. A dihidropirimidina desidrogenase, a enzima-chave na quimioterapia com fluorouracilo, apresenta uma actividade relativamente maior no fígado das mulheres. No entanto, e uma vez que foi observada uma depuração significativamente menor do fluorouracilo nas mulheres, é provável que haja o envolvimento de outros sistemas enzimáticos dependentes do género no metabolismo deste fármaco.

Reacções de fase II

Uridina-5-difosfato glucuronosiltransferases (UGT)

A superfamília da UGT é constituída, pelo menos, por 10 isoenzimas que medeiam as reacções de conjugação de numerosos fármacos, assim como de compostos endógenos. A actividade desta enzima tem sido apontada como sendo menor nas mulheres, embora este facto apenas possa ser aplicado a algumas das suas isoenzimas. Por exemplo, a glucuronidação do paracetamol (acetaminofeno) revelou-se afectada pelo género, sendo menor nas mulheres. Este resultado é indicador de que há uma influência do género em algumas isoenzimas da UGT que contribuem para o metabolismo do paracetamol: a UGT1A6 e em menor extensão UGT1A1 e UGT1A9.

Para o diflunisal, um agente anti-inflamatório não esteróide de depuração metabólica parcial foi mais baixa

nas mulheres comparativamente com homens ou com mulheres que tomavam anticoncepcionais.

Para o imunomodulador micofenolato de mofetilo, os homens têm uma relação plasmática duas vezes maior do micofenolato-7-O-glucoronídeo do que as mulheres, sugerindo um aumento da actividade da UGT1A8 e/ou UGT1A10 nos homens.

Catecol-O-metiltransferase (COMT) hepática

Os níveis hepáticos da enzima catecol-O-metiltransferase (COMT) que participa na metabolização da adrenalina, noradrenalina e dopamina é de cerca de 25% menor nas mulheres que nos homens. Em termos terapêuticos, a actividade da COMT poderá ter influência na actividade de fármacos catecólicos, como a L-dopa.

Transportadores

Os transportadores, juntamente com as enzimas metabolizadoras, são importantes reguladores da farmacocinética dos xenobióticos, interferindo com a sua concentração nos tecidos alvo. Os transportadores afectam vários processos da farmacocinética, nomeadamente a absorção, distribuição e excreção. Porque facilitam ou dificultam o acesso dos fármacos às enzimas intracelulares metabolizadoras também têm um papel crucial no metabolismo. Assim, além das diferenças verificadas entre géneros, associadas ao peso e composição corporal e às enzimas metabolizadoras, entre outras, que já foram mencionadas, é importante dar também atenção aos transportadores.

A Glicoproteína P (P-gp), codificada pelo gene *abcb1* (também conhecido como *mdr1*), é um importante factor que limita a permeabilidade das barreiras celulares aos variados fármacos (por uma questão de simplicidade, os outros transportadores não serão

abordados). A P-gp regula as concentrações séricas de fármacos, em virtude da sua capacidade de efluxo principalmente a nível do intestino, fígado, barreira hemato-encefálica e rim.

Variações na expressão e função dos transportadores, especialmente no que diz respeito à P-gp emergiram como mediadores da variabilidade molecular entre géneros. É aceite que os homens apresentam níveis de P-gp hepáticos superiores às mulheres em idade fértil, em resultado da influência das hormonas sexuais sobre a expressão dessa glicoproteína. De facto, habitualmente níveis de digoxina (substrato da P-gp) plasmáticos são superiores nas mulheres possivelmente em resultado do efluxo intestinal da P-gp nos homens ser superior, diminuindo assim a biodisponibilidade oral masculina, mas também por maior excreção renal masculina (via de excreção predominante para a digoxina).

Excreção renal

Como já foi referido, as mulheres apresentam uma taxa de filtração glomerular aproximadamente 10% mais baixa do que os homens, quando normalizada para a área de superfície corporal e idade. Desta forma, as mulheres apresentam uma eliminação renal mais baixa que os homens para vários antibióticos predominantemente eliminados na urina na sua forma não modificada como são a vancomicina, a ceftazidima e a cefepima. Também a eliminação renal da digoxina é afectada pelo género, sendo inferior nas mulheres. A avaliação da depuração renal da creatinina e o respectivo ajuste da dose de fármacos anti-epilépticos predominantemente eliminados por excreção renal (gabapentina, pregabalina e vigabatrina) é importante para prevenir efeitos adversos, principalmente em mulheres menos jovens, pois a diminuição da depuração renal acentua-se com o envelhecimento.

3. Farmacodinamia

As hormonas estrogénicas, também conhecidas como hormonas femininas, são capazes de modular múltiplas funções no organismo humano, que, por sua vez, podem afectar a eficácia e a toxicidade dos fármacos. Os alvos destas hormonas podem ser constituintes das membranas, do citoplasma ou do núcleo. Os alvos membranares incluem a ligação e modulação a canais iónicos e receptores, nomeadamente os canais de potássio cardíacos (com influência na repolarização do potencial de acção cardíaco) e os receptores opióides μ (μ) (com influência na acção dos fármacos opióides). Os alvos citoplasmáticos incluem o receptor dos estrogénios, cuja estimulação pode activar várias cinases celulares, bem como outros receptores, através de efeitos alostéricos. Os alvos nucleares incluem os receptores nucleares ERa e ERb que activam várias vias de transcrição do ADN. O receptor ERa tem demonstrado ser responsável pela modulação da expressão da isoenzima CYP1B1 do complexo enzimático citocromo P450. A combinação destes efeitos terá provavelmente influência moduladora sobre a acção dos fármacos, embora a extensão relativa destes efeitos ainda permaneça por esclarecer.

Prolongamento do intervalo QT

As diferenças farmacodinâmicas entre os géneros no que se refere a reacções adversas aos fármacos têm sido evidenciadas em efeitos cardiotoxícos como a síndrome de prolongamento do intervalo QT. Esta síndrome é caracterizada pelo prolongamento do intervalo QT no ecocardiograma, estando associada a um aumento da incidência de taquiarritmias ventriculares, que poderá resultar em síncope, paragem cardíaca ou morte súbita. Têm sido dados a conhecer resultados que evidenciam uma maior

propensão das mulheres para o prolongamento do intervalo QT potenciado por fármacos. Nesse grupo potenciador encontram-se a amiodarona, bepridilo, disopiramida, ibutilida, quinidina, sotalol, eritromicina, pentamidina, terfenadina, clorpromazina e pimozida. De facto, dois terços dos casos de “torsades de pointes” (taquicardia ventricular polimórfica que está associada ao prolongamento do intervalo QT) causadas por fármacos ocorrem nas mulheres. De realçar que as mulheres são mais susceptíveis a desenvolver prolongamento do intervalo QT induzido pelo fármaco ibutilida, durante a fase ovulatória do ciclo menstrual, comparativamente com a fase lútea. Ao nível molecular, verificou-se um efeito regulador basal das hormonas sexuais em alguns canais iónicos cardíacos, nomeadamente sobre os canais de potássio responsáveis pela componente rápida da repolarização dos potenciais de acção cardíacos e que serão potencialmente responsáveis pela maior susceptibilidade das mulheres ao prolongamento do intervalo QT.

Densidade e sensibilidade dos receptores opióides e gabaérgicos

A densidade dos receptores de opióides e a função dopaminérgica são influenciadas pelas hormonas femininas, levando a que as mulheres sofram maior propensão para depressão respiratória e mais dor após anestesia. Adicionalmente, as hormonas sexuais podem causar mudanças funcionais no receptor do ácido gama-aminobutírico (GABA), o local de acção de muitos fármacos anestésicos intravenosos e ansiolíticos, aumentando a propensão para a dor crónica. Desta forma, a influência hormonal sobre os receptores opióides e do GABA tem sido associada à diferença de sensibilidade aos efeitos anestésicos entre o homem e a mulher.

Reacções imunológicas

As reacções cutâneas são as reacções adversas mais frequentemente relatadas em ambos os géneros, sendo os antibióticos responsáveis pela maioria dos casos. Das reacções adversas notificadas para estes fármacos, as mulheres apresentam uma maior incidência de erupções cutâneas que os homens. Embora exista uma maior utilização de antibióticos pelas mulheres, esta incidência diferencial mantém-se mesmo eliminando a variável utilização. Em geral, as erupções cutâneas induzidas por fármacos são consideradas idiossincráticas, ou seja, não relacionadas com a farmacologia e sem relação evidente com a dose. No entanto, existem diferenças significativas entre os géneros no que se refere à imuno-reactividade. Setenta e cinco por cento dos doentes afectados por doenças auto-imunes são mulheres. A osteoartrite, artrite reumatóide, fibromialgia afectam as mulheres de forma desproporcional. Algumas doenças, como lúpus eritematoso sistémico, apresentam um rácio 9:1 (mulher:homem). O género feminino é afectado por respostas imunes mais intensas aos fármacos, produz mais anticorpos e auto-anticorpos. Há também evidências de que as hormonas sexuais influenciam o curso das doenças auto-imunes. Por exemplo, o lúpus eritematoso sistémico inicia-se após a puberdade, flutua com o ciclo menstrual e é especialmente exuberante durante a gravidez.

4. Diferentes respostas para diferentes fármacos

Verapamil

O Verapamil sofre efeito de primeira passagem pela CYP3A4, CYP3A5, CYP2C8 e em menor extensão pela CYP2E1 e é um substrato para a P-gp. Todas estas condicionantes farmacocinéticas determinam

uma série de respostas complexas que são também influenciadas pelo género. De facto, após administração i.v., o sexo feminino apresentou uma depuração mais rápida para o verapamil racémico, pois a sua depuração hepática pela P-glicoproteína/sistema enzimático CYP3A é dependente do género, provavelmente devido à maior actividade de CYP3A4 na mulher. No entanto, após administração oral, a situação modifica-se: a depuração intestinal do verapamil é mais baixa nas mulheres, indicando uma maior biodisponibilidade oral do verapamil no sexo feminino. Esta diferença de género na biodisponibilidade é expectável caso a expressão da P-gp intestinal associada ao género se demonstre semelhante à da P-gp dos canalículos biliares. Uma maior expressão da P-gp intestinal aumenta o tempo de permanência na parede do intestino e assim leva a um maior metabolismo pré-sistémico do verapamil nos homens; nas mulheres uma menor expressão de P-gp leva a uma rápida entrada nos enterócitos e consequente saturação da CYP3A4 intestinal, permitindo assim a passagem do verapamil inalterado para a circulação sanguínea entérica. No entanto, os dados sobre a expressão da P-gp intestinal continuam a ser escassos.

Para fármacos como o verapamil, a relevância da depuração intestinal parece ser maior que a eliminação biliar, o que causa grande impacto na biodisponibilidade oral da molécula. As diferenças de biodisponibilidade após administração oral resultam numa exposição sistémica significativamente mais elevada nas mulheres e uma depuração mais rápida nos homens. A maior exposição ao verapamil nas mulheres traduz-se numa diferente resposta farmacodinâmica. Velocidades cardíacas superiores nas mulheres medicadas com verapamil são interpretadas como uma resposta baroreflexa de adaptação à sua maior concentração plasmática, o que impede um decréscimo mais acen-

tuado da pressão sanguínea nas mulheres que tomam verapamil.

β -bloqueadores

Diferenças na disposição de fármacos relacionadas com o género foram descritas para diversos β -bloqueadores. A administração de doses múltiplas de metoprolol por via oral resulta num aumento das respectivas concentrações máximas e biodisponibilidade nas mulheres, comparativamente aos homens. Estas diferenças são resultado de uma depuração oral mais baixa acompanhada de um volume de distribuição periférico menor nas mulheres, que persiste mesmo após normalização ao peso corporal. A diminuição de ambos os parâmetros implica que as mulheres apresentam uma maior biodisponibilidade para ambos os enantiómeros do metoprolol, potencialmente devido às suas especificidades no metabolismo pré-sistémico e/ou do envolvimento de transportadores de fármacos. A análise farmacodinâmica revelou uma maior redução observada na frequência cardíaca e na pressão arterial sistólica nas mulheres. Da mesma forma, os valores da dose corrigidas do labetalol na área abaixo da curva (AUC) durante terapia de doses múltiplas, foram aproximadamente 80% maiores nas mulheres embora, surpreendentemente, a redução da pressão sanguínea tenha sido muito semelhante em homens e mulheres. Análises posteriores à farmacocinética dos quatro enantiómeros do labetalol revelaram que a dose corrigida de AUC para o enantiómero R-R (ao qual se atribui a maioria dos efeitos anti-hipertensivos) é apenas 10% superior. Os valores AUC dos outros enantiómeros são 56-77% mais elevados nas mulheres, mas tal não resultou em grande significado farmacológico. Isso ressalta o facto de que as diferenças de género também podem ser

limitadas à disposição de um único enantiómero de fármacos racémicos.

Inibidores selectivos da recaptação da Serotonina

Tem-se verificado que os níveis de serotonina parecem ser superiores no homem, quer devido à mais rápida metabolização do neurotransmissor na mulher quer pelo facto da indolamina (precursora do neurotransmissor) ser mais sintetizada no homem. Além disso, a *depressão major* parece ter uma maior incidência nas mulheres, pelo que será certamente este o género a quem mais são prescritos os medicamentos antidepressivos.

Têm sido descritas diferenças significativas relacionadas com o género, a nível farmacocinético, para vários inibidores selectivos da recaptação da serotonina. As concentrações plasmáticas da fluvoxamina (a fluvoxamina é substrato da CYP1A2) foram relatadas como superiores nas mulheres e a menor actividade da CYP1A2 nas mulheres é apontada como uma das potenciais causas. Do mesmo modo, as concentrações plasmáticas da sertralina revelaram-se superiores nas mulheres e em homens idosos comparativamente com homens jovens.

Embora os inibidores selectivos da recaptação da serotonina não tenham conseguido ainda demonstrar cabalmente uma relação entre a concentração e a resposta antidepressiva, estes aumentos podem ser clinicamente relevantes uma vez que podem aumentar os efeitos adversos resultantes de concentrações plasmáticas superiores assim como as interacções medicamentosas decorrentes da inibição da isoenzimas do CYP (nomeadamente, a fluvoxamina é substrato da CYP1A2 e da CYP2C19).

5. Conclusões

Actualmente, as directrizes da EMEA preconizam que as mulheres devem ser incluídas nos ensaios clínicos de uma forma representativa da sociedade onde se inserem e com a devida prevalência em relação à doença para a qual o fármaco se destina. No entanto, este facto não impede que as mulheres ainda apresentem a maior incidência de efeitos adversos aquando da administração de fármacos. As diferenças relatadas entre géneros, na farmacocinética e farmacodinâmica, têm sido identificadas nos mais variados estudos. Para alguns fármacos, estas diferenças resultam em respostas farmacológicas e reacções adversas distintas, que devem servir de alerta para a importância das diferenças entre género a ter em conta no acto de prescrição. Actualmente, a prática clínica é marcada por ajustes apenas relativamente ao peso, principalmente porque os dados específicos do género ainda não são completamente estudados nem conclusivos, mas prevê-se que a continuidade das investigações leve a uma mudança de mentalidades no sentido da avaliação e consideração das alterações farmacocinéticas e farmacodinâmicas devidas ao género.

6. Bibliografia

- Anderson GD.; Gender differences in pharmacological response. *Int Rev Neurobiol.* 2008; 83:1-10.
- Bebawy M, Chetty M.; Gender differences in p-glycoprotein expression and function: effects on drug disposition and outcome. *Curr Drug Metab.* 2009; 10(4):322-8.
- EMEA; Gender considerations in the conduct of clinical trials (EMEA/CHMP/3916/2005).
- Franconi F, Brunelleschi S, Steardo L, Cuomo V.; Gender differences in drug responses. *Pharmacol Res.* 2007; 55(2):81-95.
- Klaassen, C ; "Casarett e Doull's Toxicology The Basic Science of Poisons" 7th edition, McGraw-Hill.

Meibohm B, Beierle I, Derendorf H.; How important are gender differences in pharmacokinetics? *Clin Pharmacokinet.* 2002; 41(5):329-342.

Nicolas JM, Espie P, Molimard M. Gender and interindividual variability in pharmacokinetics. *Drug Metab Rev.* 2009; 41(3):408-421.

Nicolson T.J., Mellor H.R., Roberts R.R.; Gender differences in drug toxicity. *Trends Pharmacol Sci.* 2010; 31(3):108-114.

Nishizawa S., Benkelfat C., Young S.N., Leyton M., Mzen-

geza S., Montigny C., Blier P, e Diksic M.; Differences between males and females in rates of serotonin synthesis in human brain, *PNAS* 1997; 94 (10) 5308-5313.

Schwartz JB. The influence of sex on pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(2):107-121.

Vahter M, Gochfeld M, Casati B, Thiruchelvam M, Falk-Filippson A, Kavlock R, Marafante E, Cory-Slechta D.; Implications of gender differences for human health risk assessment and toxicology. *Environ Res.* 2007; 104(1):70-84.