FARMACOCINÉTICA
Placenta

Tutorial

ROTEIRO DA AULA:

- Placenta
- Farmacocinética na Gravidez
- Influências na Saúde Fetal
- Classificação de Risco
- Tratamentos Comuns e Compostos que Atravessam a Placenta

❖ PLACENTA: Visão Geral

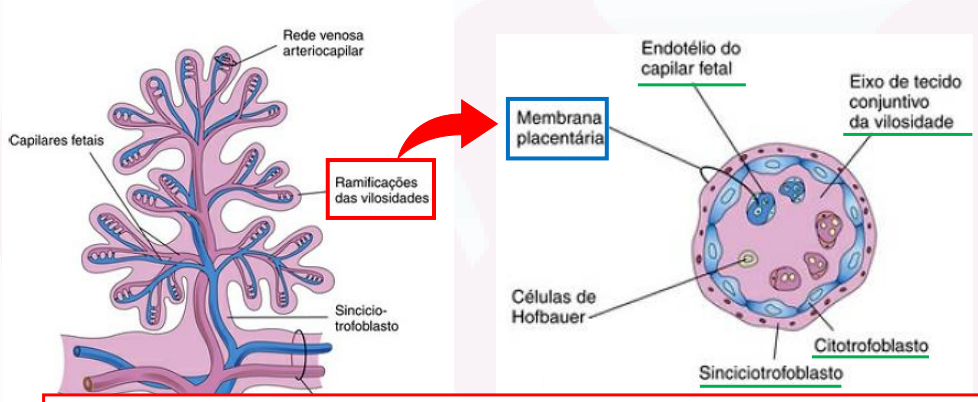
Órgão Maternofetal

- Porção Fetal
- Porção Materna

➢ Proteção
➢ Troca de Substâncias

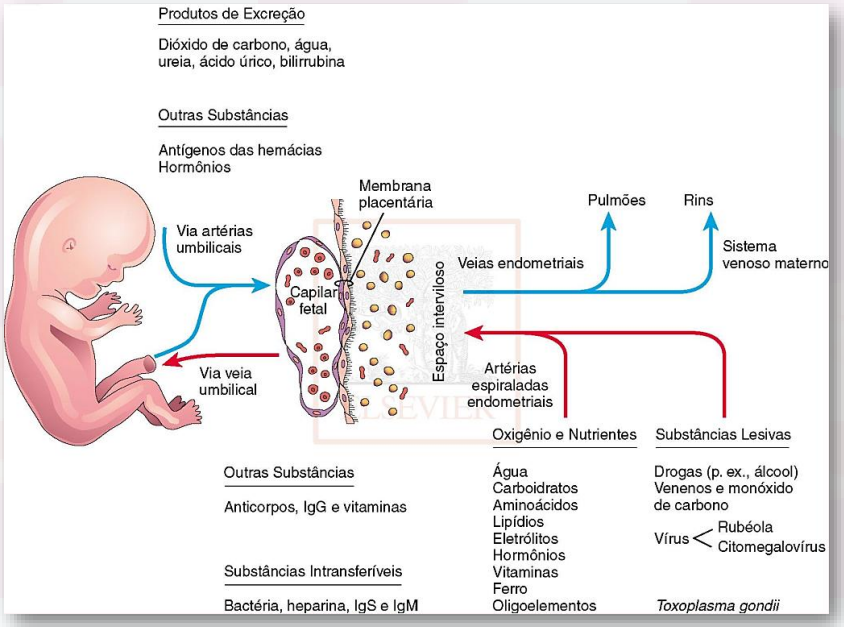
❖ PLACENTA: Membrana Placentária

➢ Separa o sangue materno do sangue fetal



❖ A maioria dos Fármacos e Substâncias presentes no plasma materno atravessam a membrana placentária

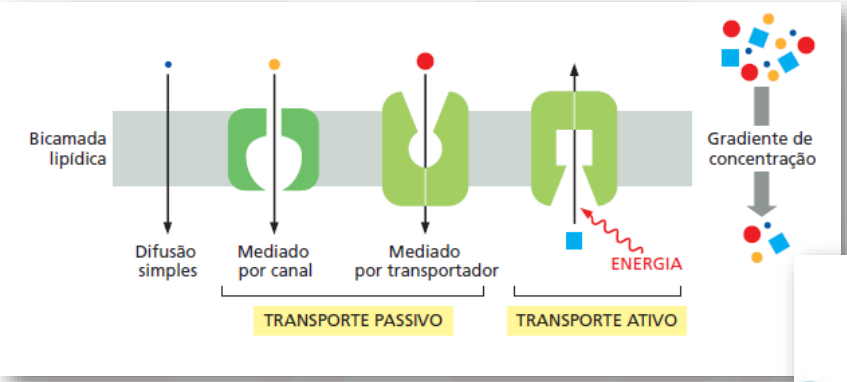
❖ PLACENTA: Membrana Placentária

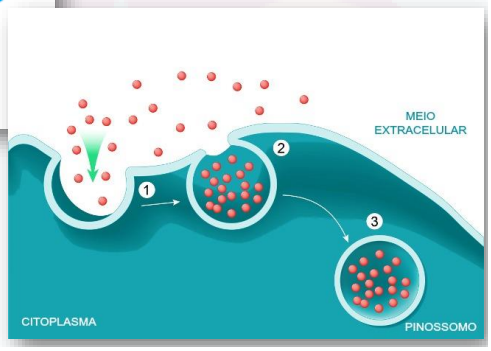


❖ PLACENTA: Principais Funções

Metabolismo	• Glicogênio • Colesterol • Ácidos Graxos
Transporte	• Gases: Oxigênio, Dióxido de Carbono e Monóxido de Carbono • Nutrientes: Água, Glicose, Aminoácidos, Vitaminas, Eletrólitos • Anticorpos Maternos
Síntese e Secreção Endócrina	• Hormônios Esteroidais: Progesterona e Estrógenos • Hormônios Proteicos: Gonadotrofina coriônica humana (hCG), Corticotrofina coriônica humana
Excreção	• Ureia • Ácido Úrico • Bilirrubina

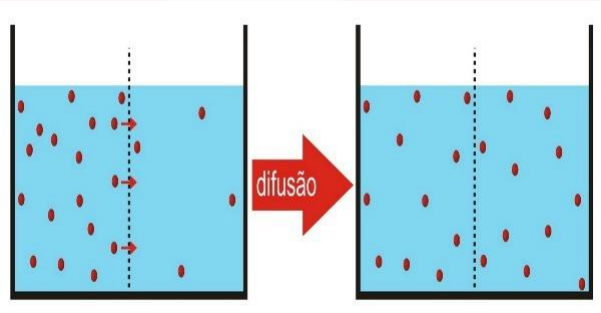
❖ PLACENTA: Transporte Placentário

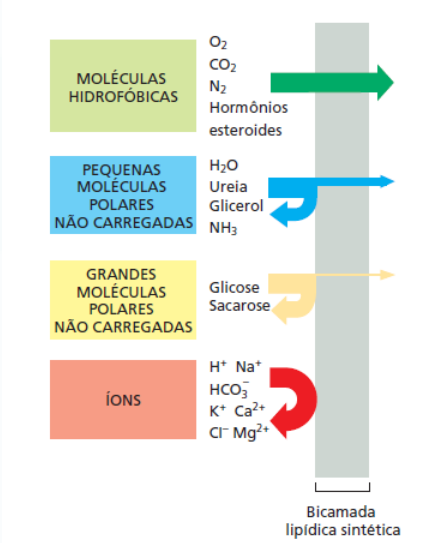




❖ PLACENTA: Difusão Simples

➢ A molécula se difundirá através da bicamada lipídica a favor do seu gradiente de concentração





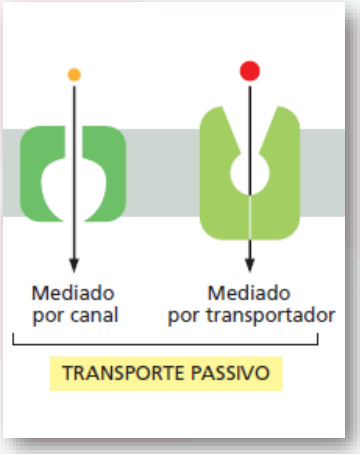
❖ PLACENTA: Difusão Simples

➢ A maioria dos fármacos atravessa a membrana placentária por difusão simples, podendo desencadear defeitos congênitos importantes

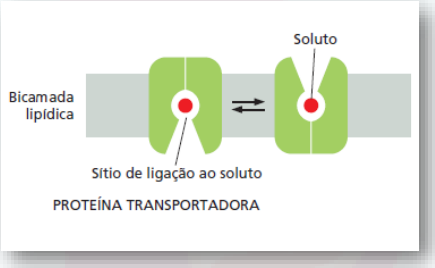
Propriedades Farmacológicas	Facilita a Passagem	Dificulta a Passagem
Peso Molecular	< 500 Da (anestésicos)	> 500 Da (Heparina; Insulina)
Solubilidade Lipídica	Lipofílica	Hidrofílica (Heparina)
Grau de ionização	Não – ionizada (anestésicos)	Ionizada (Heparina)
Ligação a Proteínas Plasmáticas	Não ligada	Ligada (Tiroxina)

❖ PLACENTA: Transporte Passivo

➢ As membranas celulares também devem permitir a passagem de moléculas polares pela bicamada lipídica



- Íons
- Água
- Amônia



Mudança conformacional da proteína

❖ PLACENTA: Transporte Passivo

Proteínas transportadoras presentes na Placenta que permitem o influxo de compostos

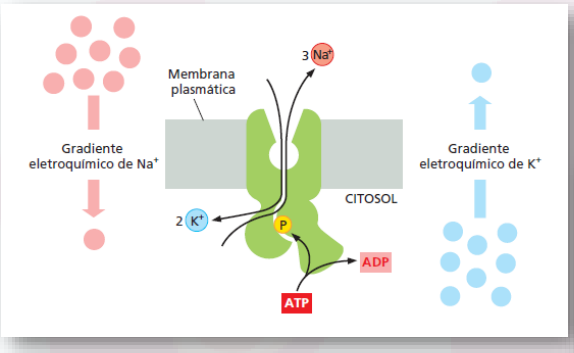
Família OAT	Família OCT	Família OATP
OAT4	OCT3	OATP2B1

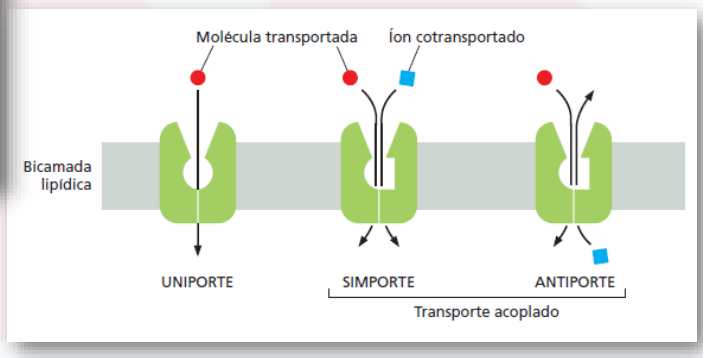
Facilitam a passagem de fármacos utilizados pela mãe

Feto potencialmente exposto

❖ PLACENTA: Transporte Ativo

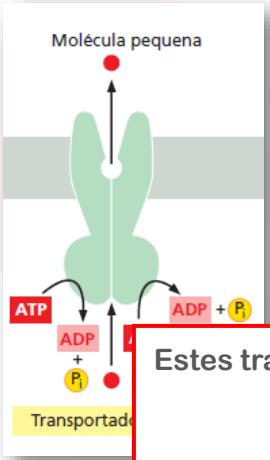
➢ 3 tipos de movimento mediado por transportadores





❖ PLACENTA: Transporte Ativo

Proteínas transportadoras presentes na Placenta que permitem o efluxo de compostos



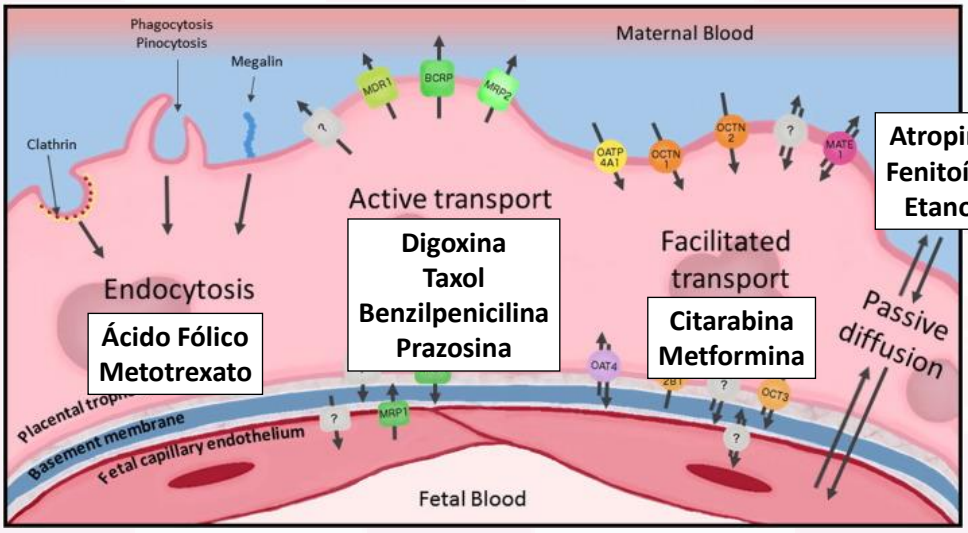
Família dos Transportadores ABC

- Multidrug Resistence **(MDR)** / Glicoproteína P **(P-gp)**
- Breast Cancer Resistance Protein **(BCRP)**
- Multidrug Resistence-Associated Proteins **(MRPs) – 1 a 3**

Estes transportadores utilizam a energia do ATP para bombear fármacos (dexametasona) e drogas de abuso para fora da célula.

Limitam a transferência para o feto.

❖ PLACENTA: Transporte Placentário



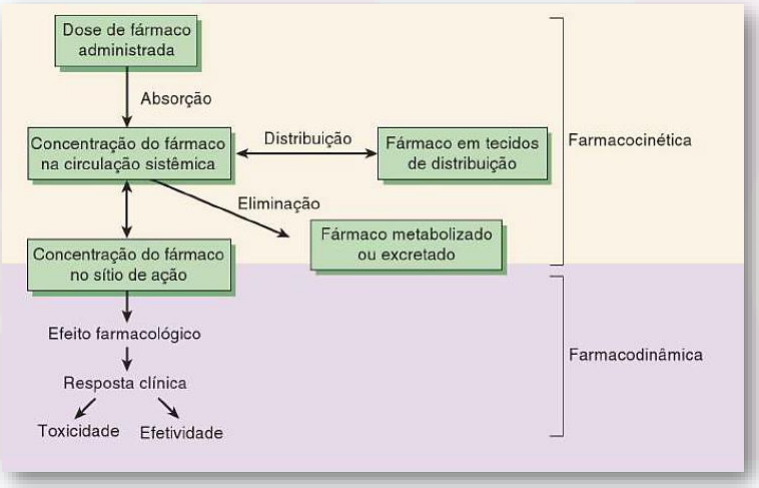
❖ GRAVIDEZ x MEDICAMENTO

- > 50% das gestantes fazem o uso de medicamentos com ou sem a prescrição de receitas em algum momento da gestação;
- Infecções urinárias, náusea, hipertensão, diabetes, pré-eclâmpsia
- Defeitos congênitos no feto;
- Para a maioria dos fármacos, não há dados farmacológicos para mulheres grávidas

Mudanças Anatômicas e Fisiológicas

❖ FARMACOCINÉTICA

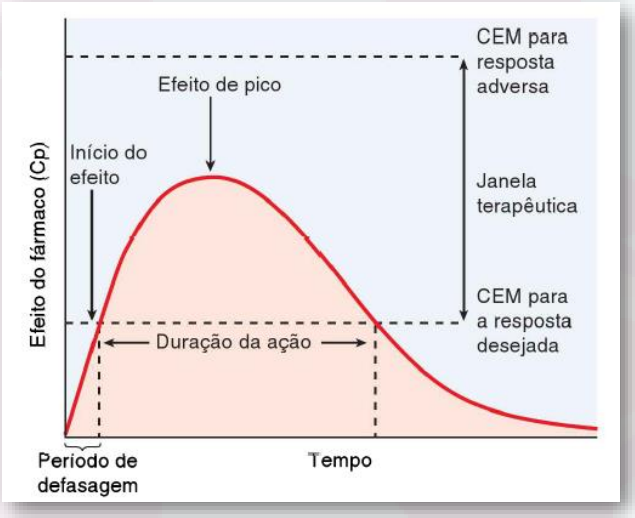
➢ Essas alterações terão grande impacto na Farmacocinética e Farmacodinâmica de diferentes fármacos



❖ FARMACOCINÉTICA

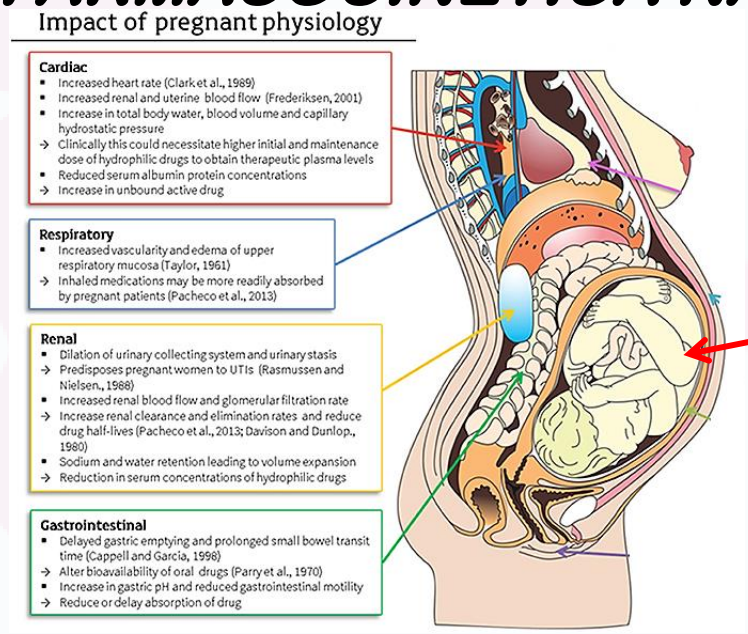
Farmacocinética

- **A**bsorção
- **D**istribuição
- **M**etabolismo
- **E**xcreção



Importante para a prescrição segura de medicamentos

❖ FARMACOCINÉTICA NA GRAVIDEZ



Quantidade disponível para transporte (Placenta)

Disponibilidade de fármaco para o feto

❖ FARMACOCINÉTICA NA GRAVIDEZ

1. Propriedades físico-químicas
2. Velocidade com que o fármaco atravessa a placenta
3. Quantidade que chega ao feto
4. Duração da exposição ao feto
5. Características de distribuição nos diferentes tecidos fetais
6. Estágio do desenvolvimento placentário e fetal
7. Efeitos dos fármacos usados em combinação

❖ FARMACOCINÉTICA NA GRAVIDEZ

➢ *Absorção na Gravidez*

Administração → Circulação Sanguínea
Influenciada pela via de administração

Progesterona	**Diminui:** -Esvaziamento Gástrico -Motilidade Intestinal	**Diminuição** da Tmáx **Aumento** Cmáx	**Redução** da eficácia de uma única dose por via oral (antieméticos)
Aumento pH gástrico	**Redução** na Secreção de H^+ **Aumento** na Produção de Muco	**Aumenta** a Ionização de Ácidos Fracos	**Redução** na Absorção de Ácidos Fracos

$$[HA] \rightleftharpoons [H^+] + [A^-]$$

❖ FARMACOCINÉTICA NA GRAVIDEZ

➢ Absorção na Gravidez

Aumento:
- Débito Cardíaco
- Captação alveolar

Aumento:
Absorção de Fármacos Inalados

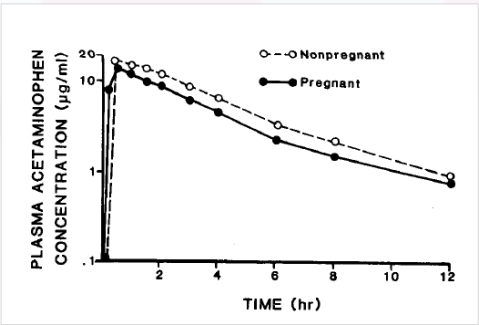
Aumento:
Perfusão Tecidual (Vasodilatação)

Aumento:
Absorção de Fármacos por via intramuscular

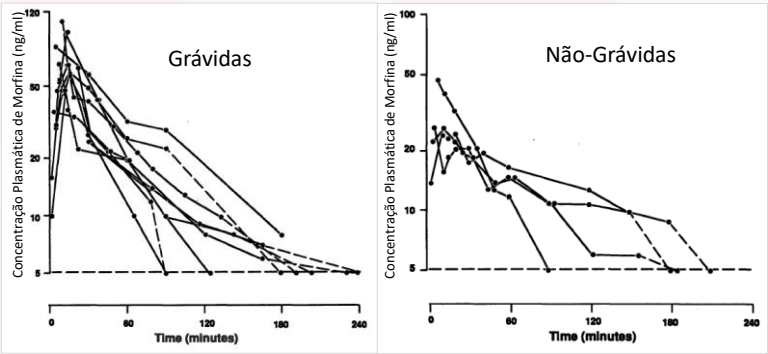
❖ FARMACOCINÉTICA NA GRAVIDEZ

➢ Absorção na Gravidez

Via oral – Ácido Fraco



Via Intramuscular – Perfusão Aumentada



❖ FARMACOCINÉTICA NA GRAVIDEZ

➢ Distribuição

Distribuição do fármaco para diferentes tecidos e órgãos após entrar na circulação sanguínea

VOLUME DE DISTRIBUIÇÃO (Vd)
Dose necessária → Concentração terapêutica
Fármacos ligados à proteínas plasmáticas: Vd = Volume plasmático Fármacos NÃO-ligados à proteínas plasmáticas = Vd = Volume Corporal de água
Fármacos com grande afinidade aos tecidos = Vd alto
Alta afinidade a proteínas plasmáticas e/ou alto peso molecular: Alta concentração intravascular e pequeno Vd
Variações no Vd afetam diretamente a concentração plasmática: Efeito terapêutico e Efeitos adversos

❖ FARMACOCINÉTICA NA GRAVIDEZ

➢ Distribuição na Gravidez

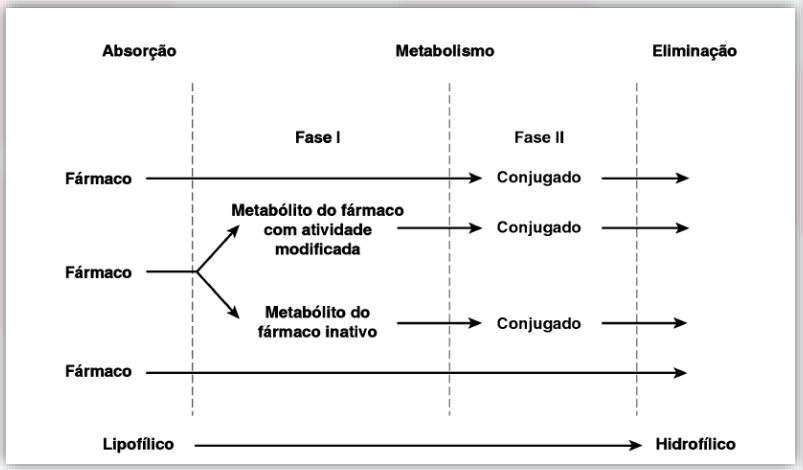
Aumento: - Volume Plasmático - Volume de água corporal	• Aumento do Vd para fármacos hidrofílicos (Baixas concentrações plasmáticas)
Aumento: Gordura Corporal Materna	• Aumento do Vd para fármacos lipofílicos
Redução na Concentração de Proteínas Plasmáticas	• Aumento na concentração de fármacos na forma livre (Maior distribuição para os tecidos)

Monitoramento da Concentração Plasmática

❖ FARMACOCINÉTICA NA GRAVIDEZ

➢ Metabolismo

Modificação do fármaco através de um sistema enzi



CYP	Substratos
1A2	Paracetamol, antipirina, cafeína, clomipramina, fenacetina, tacrina, tamoxifeno, teofilina, varfarina
2A6	Cumarina, nitrosaminas do tabaco, nicotina (em cotinina e 2'-hidroxinicotina)
2B6	Artemisinina, bupropiona, ciclofosfamida, efavirenzo, ifosfamida, cetamina, S-mefobarbital, S-mefenitoina, (N-desmetilação em nirvanol), metadona, nevirapina, propofol, selegilina, sertralina, ticlopidina
2C8	Taxol, ácido holo-*trans*-retinoico
2C9	Celecoxibe, flurbiprofeno, hexobarbital, ibuprofeno, losartano, fenitoina, tolbutamida, trimetadiona, sulfafenazol, S-varfarina, ticrinafeno
2C18	Tolbutamida, fenitoina
2C19	Diazepam, S-mefenitoína, naproxeno, nirvanol, omeprazol, propranolol
2D6	Bufuralol, bupranolol, clomipramina, clozapina, codeína, debrisoquina, dextrometorfano, encainida, flecainida, fluoxetina, guanoxano, haloperidol, hidrocodona, 4-metoxi-anfetamina, metoprolol, mexiletina, oxicodona, paroxetina, fenformina, propafenona, propoxifeno, risperidona, selegilina, esparteína, tamoxifeno, tioridazina, timolol, antidepressivos tricíclicos
2E1	Paracetamol, clorzoxazona, enflurano, halotano, etanol (uma via menor)
3A4[1]	Paracetamol, alfentanila, amiodarona, astemizol, cisaprida, cocaína, cortisol, ciclosporina, dapsona, diazepam, di-hidroergotamina, di-hidropiridinas, diltiazem, eritromicina, etinilestradiol, gestodeno, indinavir, lidocaína, lovestatina, macrolídeos, metadona, miconazol, midazolam, mifepristona, nifedipino, paclitaxel, progesterona, quinidina, rapamicina, ritonavir, saquinavir, espironolactona, sulfametoxazol, sufentanila, tacrolimo, tamoxifeno, terfenadina, testosterona, tetra-hidrocanabinol, triazolam, troleandomicina, verapamil

❖ FARMACOCINÉTICA NA GRAVIDEZ

➢ Metabolismo na Gravidez

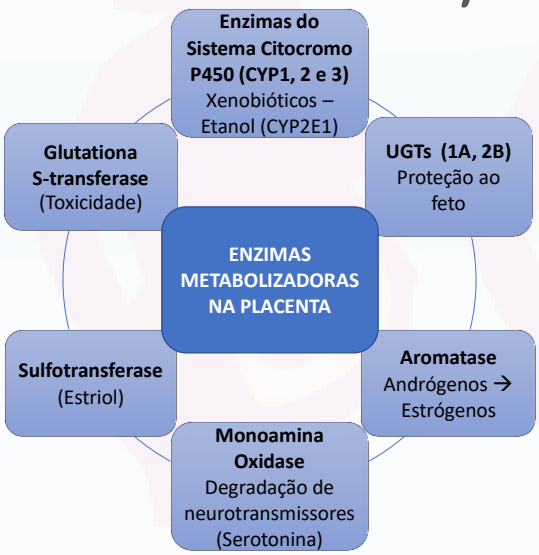
Enzyme (references)	Pregnancy-induced change	Potential substrates in obstetrics
CYP3A4[19,20,77,78]	Increased	Glyburide, nifedipine, and indinavir
CYP2D6[77,79]	Increased	Metoprolol, dextromethorphan, paroxetine, duloxetine, fluoxetine, and citalopram
CYP2C9[18,80]	Increased	Glyburide, NSAIDs, phenytoin, and fluoxetine
CYP2C19[18,80]	Decreased	Glyburide, citalopram, diazepam, omeprazole, pantoprazole, and propranolol
CYP1A2[17,23,77,81]	Decreased	Theophylline, clozapine, olanzapine, ondansetron, and cyclobenzaprine
UGT1A4[82–84]	Increased	Lamotrigine
UGT1A1/9[25]	Increased	Acetaminophen
NAT2[17,24,85]	Decreased	Caffeine

Estrógeno
Progesterona

Inibição/Indução Enzimática

❖ FARMACOCINÉTICA NA GRAVIDEZ

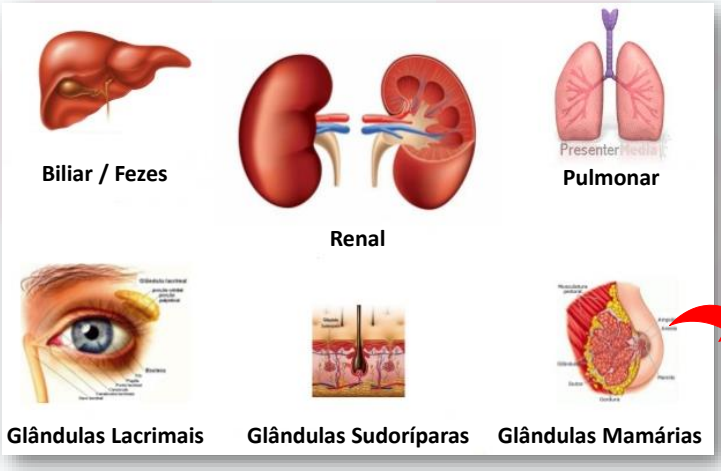
➢ Metabolismo de Fármacos pela Placenta



❖ FARMACOCINÉTICA NA GRAVIDEZ

➢ Excreção

Eliminação dos metabólitos do organismo



Velocidade de Excreção:

Fármaco

Processo de Filtração

Fluxos anguíneo renal

Morfina

Fenobarbital

AAS

❖ FARMACOCINÉTICA NA GRAVIDEZ

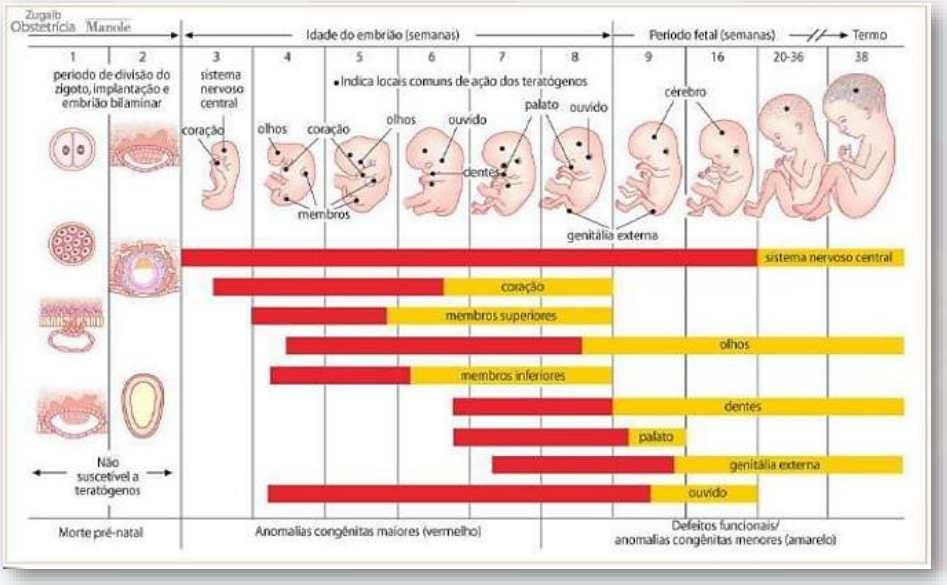
➢ Excreção na Gravidez - Renal

↑ Fluxo sanguíneo renal (60-80%)

↑ Filtração Glomerular (50%)

↑ Excreção de Fármacos (penicilina e digoxina)

❖ FARMÁCOS NA GESTAÇÃO



❖ *DEFININDO UM TERATÓGENO*

Para ser considerada teratogênica, uma substância deve:

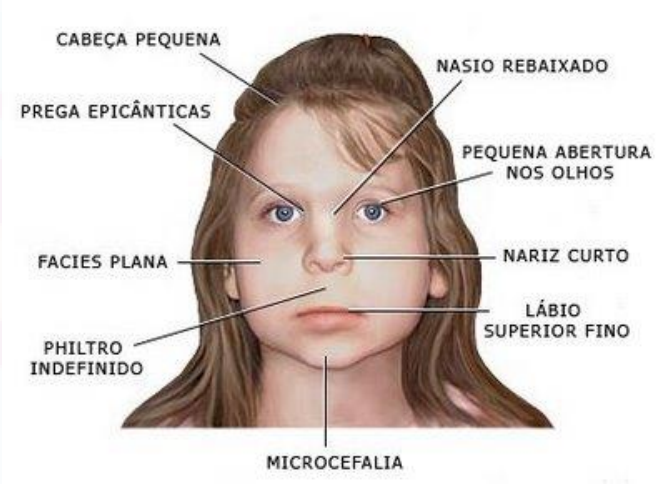
- **Conjunto Característicos de Malformações**
- **Efeitos em um estágio particular do desenvolvimento fetal**
- **Apresentar incidência dose-dependente**

Restrição ao crescimento fetal, Abortamento, Natimortalidade, Retardo cognitivo

Fármaco	Trimestre	Efeito
Ácido valproico	Todos	Malformações do tubo neural, cardíacas e dos membros
Aminopterina	Primeiro	Múltiplas anomalias macroscópicas
Anfetaminas	Todos	Suspeita de padrões anormais de desenvolvimento, desempenho escolar deficiente
Androgênios	Segundo, terceiro	Masculinização de fetos femininos
Antidepressivos tricíclicos	Terceiro	Relatos de sintomas de abstinência neonatal em poucos casos usando clomipramina, desipramina e imipramina
Barbitúricos	Todos	O uso crônico pode causar dependência neonatal
Bussulfano	Todos	Diversas malformações congênitas; baixo peso ao nascer
Carbamazepina	Primeiro	Malformações no tubo neural
Ciclofosfamida	Primeiro	Várias malformações congênitas
Citarabina	Primeiro, segundo	Várias malformações congênitas
Clomipramina	Terceiro	Letargia, hipotonia, cianose e hipotermia do neonato
Clorpropamida	Todos	Hipoglicemia neonatal sintomática prolongada
Cocaína	Todos	Risco aumentado de aborto espontâneo, descolamento de placenta e parto prematuro; infarto cerebral neonatal, desenvolvimento anormal e déficit de desempenho escolar
Diazepam	Todos	O uso crônico pode causar dependência neonatal
Dietilestilbestrol	Todos	Adenose vaginal, adenocarcinoma de células claras da vagina
Etanol	Todos	Risco de síndrome alcoólica fetal e defeitos no desenvolvimento neural relacionados com o álcool
Etretinato	Todos	Risco elevado de múltiplas malformações congênitas
Fenciclidina	Todos	Exame neurológico anormal, déficits no reflexo de sucção e na alimentação
Fenitoína	Todos	Síndrome hidantoínica fetal
Heroína	Todos	O uso crônico causa dependência neonatal
Inibidores da ECA	Todos, especialmente segundo e terceiro	Lesão renal
Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs)	Terceiro	Síndrome de abstinência neonatal, hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido
Iodo	Todos	Bócio, hipotireoidismo congênito
Isotretinoína	Todos	Risco extremamente elevado de malformações no SNC, na face, nas orelhas, entre outras malformações
Lítio	Primeiro, terceiro	Anomalia de Ebstein, toxicidade neonatal no terceiro trimestre
Metadona	Todos	O uso crônico pode causar dependência neonatal
Metiltiouracila	Todos	Hipotireoidismo

❖ FARMÁCOS NA GESTAÇÃO

Etanol - Síndrome Alcoólica Fetal



❖ FARMÁCOS NA GESTAÇÃO

Talidomida - Focomelia

❖ CLASSIFICAÇÃO DE RISCO

➢ Classificação do Potencial Teratogênico dos Fármacos (Food and Drug Administration (FDA))

Tentativa de quantificar o risco teratogênico ao classificar os fármacos em categorias

CATEGORIA

A

B

C

D

X

❖ CLASSIFICAÇÃO DE RISCO

CATEGORIA	DESCRIÇÃO	
A	**Estudos controlados não revelam riscos** Estudos controlados em mulheres não demonstraram risco para o feto no primeiro trimestre (e não há evidências de risco nos demais trimestres), e a possibilidade de dano fetal parece ser remota.	Heparina Paracetamol
B	**Nenhuma evidência de risco em humanos** Estudos adequados bem controlados em gestantes não mostraram risco aumentado de anormalidades fetais não obstante achados adversos em animais, ou, na ausência de estudos adequados em humanos, estudos em animais não revelaram nenhum risco fetal. A chance de dano fetal é remota, mas permanece uma possibilidade.	Ibuprofeno Penicilina Amoxicilina
C	**Risco não pode ser excluído** Estudos em animais revelaram efeitos adversos sobre o feto (teratogênico, embriocida, entre outros), e não foram realizados estudos controlados em mulheres, ou não há estudos disponíveis em mulheres ou em animais. Os fármacos devem ser administrados apenas se os benefícios potenciais justificarem o possível risco para o feto.	AAS Diclofenaco Aciclovir
D	**Evidência positiva de risco** Estudos em humanos, ou dados oriundos de investigação ou pós-comercialização, demonstraram risco fetal. No entanto, os possíveis benefícios para a gestante provenientes do uso do fármaco podem superar o risco potencial.	Antiepiléticos Antitumorais Pentobarbital
X	**Contraindicado na gestação** Estudos em animais ou em humanos, ou relatos oriundos de investigação ou pós-comercialização demonstraram evidência positiva de anormalidades fetais ou risco que nitidamente supera quaisquer benefícios para o paciente.	Talidomida Antitumorais Varfarina

❖ CLASSIFICAÇÃO DE RISCO

➢ *Atualmente: FDA está modificando seu sistema*

- **Categorias confusas**

- não comunicavam de maneira precisa e consistente as diferenças nos graus de risco fetal.

- **Muito utilizada pelos médicos**

- sendo mal interpretadas e empregadas

- **Prescrição estava sendo tomada com base na categoria de gravidez**

- em vez de uma compreensão aprofundada das informações atribuídas a cada categoria

- **Graduação A, B, C para Estrutura de Narrativa (sem categorias)**

- capturar e transmitir os riscos potenciais da exposição ao fármaco com base em dados de animais e/ou humanos.

❖ CLASSIFICAÇÃO DE RISCO

➢ *Pregnancy and Lactation Labeling Rule (PLLR)*

Table 2 Comparison of Pregnancy and Lactation Labeling Rules: 1979 versus 2015[2,3]

Rule in Phase-Out	New PLLR
Pregnancy risk letter categories (A, B, C, D, X) assigned.	Pregnancy risk letter categories eliminated.
Section 8.1 Pregnancy Section 8.2 Labor and Delivery	Combined to form one section: 8.1 Pregnancy • Pregnancy Exposure Registry • Risk Summary • Clinical Considerations • Data
Section 8.3 Nursing Mothers	Becomes Section 8.2 Lactation • Risk Summary • Clinical Considerations • Data
Requirement to update the label as information becomes outdated	Requirement to update the label as information becomes outdated
–	New section added: 8.3 Females and Males of Reproductive Potential * • Pregnancy Testing • Contraception • Infertility

❖ PRINCIPAIS CONDIÇÕES TRATADAS NA GRAVIDEZ

- Indução de Anestesia
- Tratamento de Infecções
- Tratamento de inflamação e Dor
- - Pré-eclâmpsia
  - Eclâmpsia
  - Diabetes Gestacional
- Descolamento de Placenta
- Placenta Prévia

❖ PRINCIPAIS CONDIÇÕES TRATADAS NA GRAVIDEZ

➢ *Anestesia e Analgesia*

Indução da Anestesia
↓
Propofol (Lipofílico)
↓
Diminui o Índice de APGAR

	Pontuação 0	Pontuação 1	Pontuação 2
Cor da Pele			
Frequência Cardíaca (FC)	0	<100	>100
Irritabilidade Reflexa	AUSENTE	ALGUMA REAÇÃO	ESPIRROS
Tônus Muscular	FLÁCIDO TOTAL	ALGUMA FLEXÃO EXTREMIDADE	BOA MOVIMENTAÇÃO
Respiração	AUSENTE	IRREGULAR	REGULAR

Anestésicos Voláteis
↓
Óxido Nitroso
Baixo PM, Lipofílicos
↓
Sedação no neonato

Benzodiazepínicos
↓
Lipofílicos não ionizados
↓
Difusão Completa (sedação)

❖ PRINCIPAIS CONDIÇÕES TRATADAS NA GRAVIDEZ

➢ *Anestesia e Analgesia*

Bloqueadores da Junção Neuromuscular
↓
Polares, Ionizados (não atravessam a Placenta)
↓
Sem problemas clínicos

Anestésicos Locais
↓
Lidocaína (atravessa a placenta por difusão)
↓
Aprisionamento iônico (acidose fetal)

Opióides
↓
Meperidina (atravessa rapidamente a Placenta)
↓
Depressão Respiratória

❖ PRINCIPAIS CONDIÇÕES TRATADAS NA GRAVIDEZ

➢ *Antibióticos*

Ciprofloxacino
↓
Afeta o desenvolvimento fetal
↓
Danos neurais e Riscos hemorrágicos

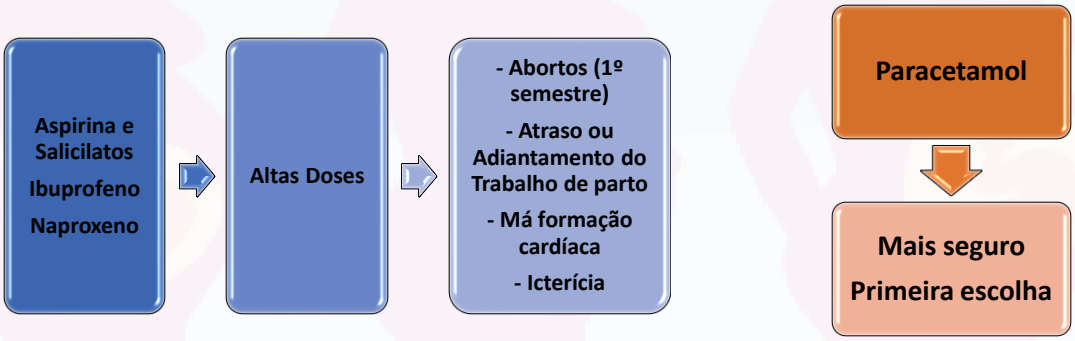
Ampicilina
↓
Segura em qualquer etapa da gestação
↓
Mecanismo de resistência (E.*coli*)

Cefalexina
↓
Segura e sem mecanismo de resistência
↓
Antibiótico mais prescrito

Nitrofurontoína
↓
Deve ser evitada no fim da gestação
↓
Anemia hemolítica fetal

❖ PRINCIPAIS CONDIÇÕES TRATADAS NA GRAVIDEZ

➢ *Anti-inflamatórios*



❖ PRINCIPAIS CONDIÇÕES TRATADAS NA GRAVIDEZ

➢ *Pré-eclâmpsia, Eclâmpsia Diabetes Gestacional*

Pré-eclâmpsia

- Repouso, hospitalização
- Anti-hipertensivos:
  - Labetalol (primeira escolha)
  - α-metildopa (seguro)
  - iECA (altas doses e uso prolongado – hipoplasia pulmonar, insuficiência renal, desenvolvimento do crânio comprometido)

Eclâmpsia

- Anti-hipertensivos
- Sulfato de Magnésio (prevenir convulsões)

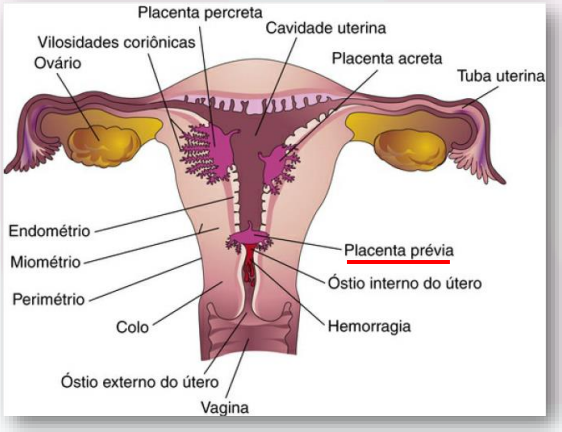
Diabetes Gestacional

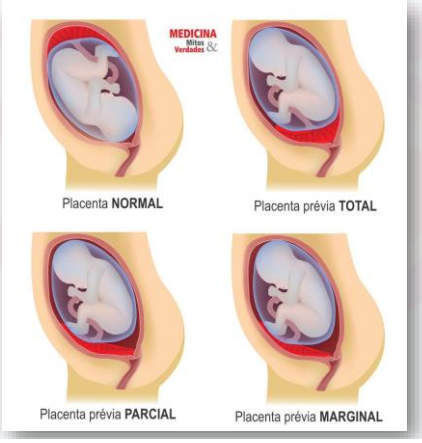
- Dieta e Exercícios Físicos
- Monitoramento da glicose
- Hiperglicêmicos orais
  - Metformina atravessa a placenta (concentrações encontradas no feto)
- Terapia Insulínica

❖ PRINCIPAIS CONDIÇÕES TRATADAS NA GRAVIDEZ

➢ *Placenta Prévia*

Quando o blastocisto se implanta próximo ou sobre o óstio interno (colo) do útero





❖ PRINCIPAIS CONDIÇÕES TRATADAS NA GRAVIDEZ

➢ *Placenta Prévia*

Sem tratamento específico

- Agentes tocolíticos

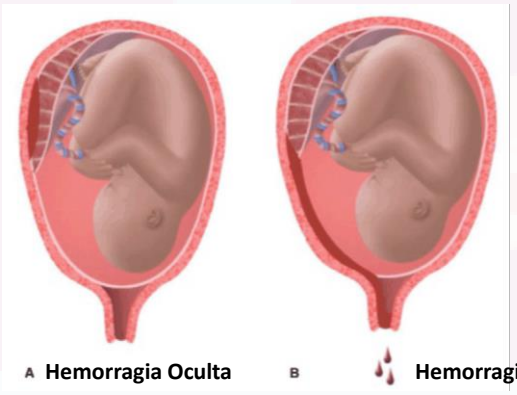
- Salbutol – Efeitos adversos (hiperglicemia, hipotensão, insuficiência cardíaca, arritmias, taquicardias, isquemia miocárdica e edema pulmonar)

- Protrombina e fator recombinante VII
- Ferro e folato
- Corticoide profilático

❖ PRINCIPAIS CONDIÇÕES TRATADAS NA GRAVIDEZ

➢ Descolamento de Placenta

Separação imprevista da placenta implantada no corpo do útero (antes do nascimento do feto)



- Sulfato de magnésio: neuroproteção
(< 32 semanas)
- Agentes tocolíticos
(< 34 semanas)
- Profilaxia contra Streptococcus B.

❖ PRINCIPAIS CONDIÇÕES TRATADAS NA GRAVIDEZ

➢ Terapia farmacológica Fetal

Indicações da terapia farmacológica fetal	Medicamentos
Arritmias cardíacas	Digoxina, Sotalol, Flecainida
Desordens endocrinológicas: Hiperplasia adrenal congênita Desordens da tireoide fetal	 Dexametasona Levotiroxina
Desordens hematológicas: Trombocitopenia aloimune Aloimunização eritrocitária	 Gamma globulina Anti-D imunoglobulina
Maturação pulmonar	Dexametasona, Betametasona

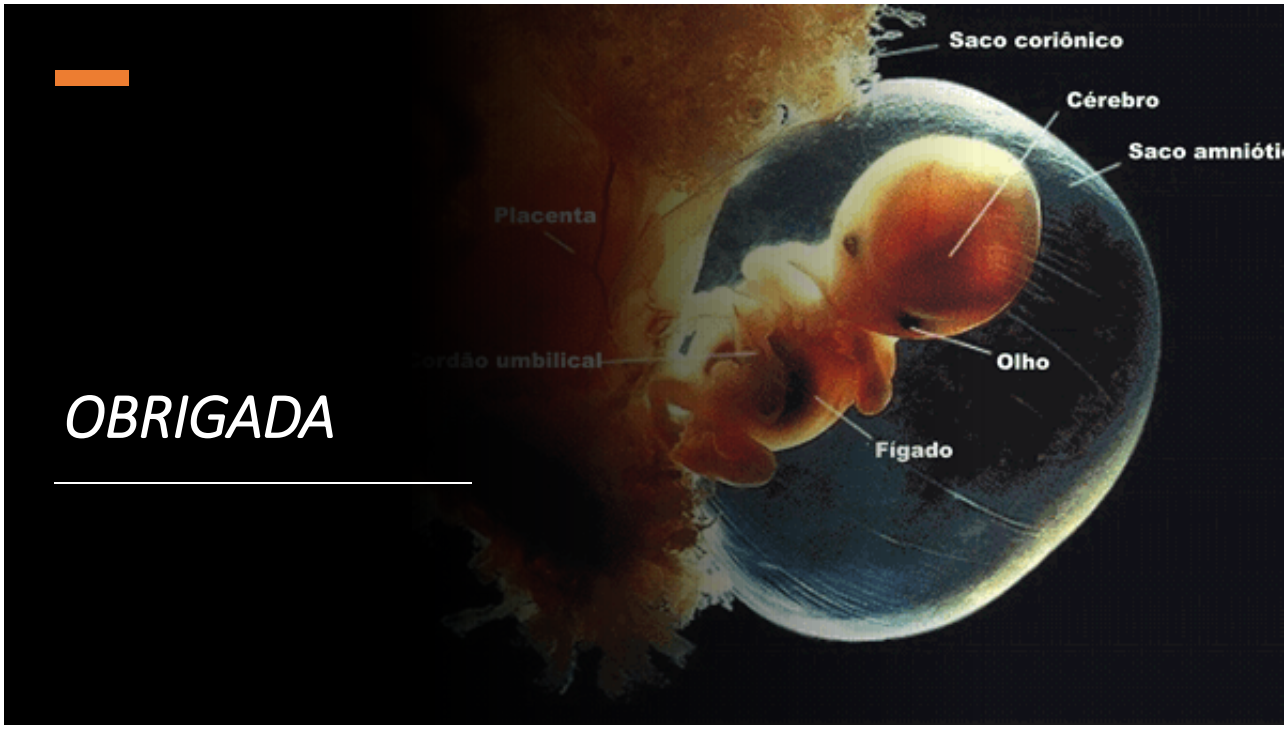
❖ PRINCIPAIS CONDIÇÕES TRATADAS NA GRAVIDEZ

➢ *Estratégias utilizadas para alcançar a terapia fetal*

Transferência Placentária (transportadores – influxo)

Injeção direta no feto (cordão umbilical, líquido amniótico)

Nanopartículas (lipossomas, nanopartículas poliméricas, micelas poliméricas)



OBRIGADA

❖ REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

•Goodman,A.AsBasesFarmacológicasdaTerapêutica,11ªEd.
•Katzung,B.FarmacologiaBásica&Clínica,10ªed.
•Alberts,B.FundamentosdaBiologiaCelular,3ªEd.
•RezendeFilho,J.ObstetríciaFundamental,13ªEd.
•CECKOVA-NOVOTNA,Martina;PAVEK,Petr;STAUD,Frantisek.P-glycoproteinintheplacenta:expression,localization,regulationandfunction.Reproductivetoxicology,v.22,n.3,p.400-410,2006.
•ContentandFormatofLabelingforHumanPrescriptionDrugandBiologicalProducts;RequirementsforPregnancyandLactationLabeling(FederalRegister/Vol.73,No.104/Thursday,May29,2008)
•DAWES,Matthew;CHOWIENCZYK,PhilipJ.Pharmacokineticsinpregnancy.BestPractice&ResearchClinicalObstetrics&Gynaecology,v.15,n.6,p.819-826,2001.
•KOREN,Gideon;ORNOY,Asher.Theroleoftheplacentaindrugtransportandfetaldrugexposure.Expertreviewofclinicalpharmacology,v.11,n.4,p.373-385,2018.
•MELNICK,Sandraetal.Ratesandrisksofdiethylstilbestrol-relatedclear-celladenocarcinomaofthevaginaandcervix.v.316,n.9,p.514-516,1987.
•ONNEN,I.etal.Placentaltransferofatropineattheendofpregnancy.Europeanjournalofclinicalpharmacology,v.15,n.6,p.443-446,1979.
•PETROVIC,Vanja.Infection-MediatedModulationofDrugTransportersinPregnancy;ImplicationsforFetalDrugExposure.2015.TesedeDoutorado.
•SACHS,HariCheryletal.Thetransferofdrugsandtherapeuticsintohumanbreastmilk:anupdateonselectedtopics.Pediatrics,p.peds.2013-1985,2013.
•SYME,MichaelR.;PAXTON,JamesW.;KEELAN,JeffreyA.Drugtransferandmetabolismbythehumanplacenta.Clinicalpharmacokinetics,v.43,n.8,p.487-514,2004.
•WATANABE,Toshikietal.Placentalandblood-brainbarriertransfer.Toxicologyandappliedpharmacology,v.105,n.1,p.66-77,1990.
•https://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm423773.htm-Vistoem01/2019