



O fluido oral na monitorização terapêutica de fármacos antidepressivos

Sofia Soares^{1,2}, Tiago Rosado^{1,2}, Mário Barroso³, Eugénia Gallardo^{1,2}

¹ Centro de Investigação em Ciências da Saúde, Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior (CICS-UBI), 6200-506 Covilhã, Portugal

² Laboratório de Fármaco-Toxicologia, Ubimedical, Universidade da Beira Interior, 6200-284 Covilhã, Portugal

³ Serviço de Química e Toxicologia Forenses, Instituto de Medicina Legal e Ciências Forenses - Delegação do Sul, 1169-201 Lisboa, Portugal

Introdução: Entre 2013 e 2016, o consumo de fármacos antidepressivos duplicou em Portugal, com cerca de 30 milhões de embalagens de medicamentos dispensadas anualmente, apresentando uma das taxas de doenças mentais mais elevadas da Europa (Soares et al., 2021). A monitorização terapêutica é uma prática instituída para um pequeno número de fármacos, como os antidepressivos, para os quais há uma relação direta entre a sua concentração e o efeito farmacológico no local de ação. As concentrações dos fármacos nos fluidos biológicos são utilizadas conjuntamente com outras medidas de observação clínica para avaliar o estado do doente, sendo o suporte para a individualização da terapêutica ao permitir a caracterização de alterações farmacocinéticas observadas durante o curso do tratamento, a deteção de alterações no estado fisiopatológico do doente, ou a modificação da farmacocinética base do fármaco, mas também para a avaliação da adesão à terapêutica. Este trabalho descreve o desenvolvimento de um método analítico com potencial na aplicação clínica para a determinação de antidepressivos (fluoxetina, venlafaxina, citalopram, sertralina, paroxetina e metabolitos) em apenas 0,1 mL de fluido oral com amostragem por *dried saliva spots* (DSS) e análise por cromatografia gasosa-espectrometria de massa em tandem (GC-MS/MS).

Métodos: Foi utilizado um GC-MS/MS modelo 7000B da *Agilent Technologies*. Todas as condições relativas ao equipamento foram previamente otimizadas. Relativamente à otimização dos DSS, foram avaliados os tempos de secagem e extração, solvente de extração e volume de solvente de extração com recurso à ferramenta estatística *Design of Experiments*.

Resultados: Após otimização, as condições finais do processo de extração foram: 1 hora de secagem, 1 mL de metanol e 5 minutos de extração. O método foi validado apresentando linearidade dentro da gama estudada (dentro do intervalo terapêutico), com limites de deteção e quantificação entre 10 e 100 ng/mL. Todos os parâmetros de validação estudados estiveram de acordo com o preconizado por agências internacionais como a EMA e a FDA.

Conclusões: Este é o primeiro trabalho que utiliza DSS como técnica de extração de antidepressivos e metabolitos em amostras de fluido oral, mostrando-se uma alternativa sensível, simples e rápida às técnicas convencionais, podendo ser aplicado rotineiramente na monitorização terapêutica, avaliação da adesão à terapêutica, e ainda no âmbito de toxicologia clínica e forense.

Palavras-chave: Antidepressivos; Fluido oral; Toxicologia clínica; Monitorização terapêutica.

Agradecimentos: Este trabalho tem o apoio dos fundos FEDER através de POCI-COMPETE 2020-Operational Programme Competitiveness and Internationalisation in Axis I-Strengthening research, technological development and innovation (Project POCI-01-0145-FEDER-007491) e da FCT-Fundação para a Ciência e a Tecnologia (Projecto UID/Multi/00709/2020). Sofia Soares gostaria de agradecer à FCT a bolsa com a referência SFRH/BD/148753/2019.



Referências:

Soares, S., Barroso, M., & Gallardo, E. (2021). A review of current bioanalytical approaches in sample pretreatment techniques for the determination of antidepressants in biological specimens. *Reviews in Analytical Chemistry*, 40(1), 12–32. <https://doi.org/10.1515/REVAC-2021-0124>