

Risco do uso de medicamentos no período da lactação: estudo farmacocinético em populações especiais

CAROLINA MARIANTE DE ABREU *
 GISLAINE A. LUNARDI FLORES *
 PATRÍCIA DE GODOY MARTINS *
 ROSANE MARIA SALVI **

* Acadêmica da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.
 ** Professora de Farmacologia e Toxicologia da PUCRS - Médica - Mestre em Medicina.
 Centro de Toxicologia da PUCRS - Avenida Ipiranga, 6681-CP 1429 - 30.619-900 - Porto Alegre (RS)

Introdução

Estudos farmacocinéticos são relevantes, uma vez que fornecem dados para determinação de medidas terapêuticas e de prevenção quanto ao uso de substâncias exógenas.

Neste sentido, o benefício da prescrição de um fármaco para nutrizes deve ser ponderado, tendo-se em vista os riscos potenciais ao recém-nascido (RN).

Fatores ligados às características farmacocinéticas desempenham papel fundamental

quanto à presença de medicamentos no leite materno, principalmente relacionados ao volume de distribuição e excreção.

No presente estudo, os autores realizam uma revisão a respeito de uma das etapas da cinética, a excreção glandular mamária. Igualmente, descrevem um levantamento realizado em uma amostra local, a respeito da utilização de fármacos, durante o período da lactação e gestação.

TABELA 1- Transmissão de fármacos, através do leite

Fármacos	Transferência para o leite	Efeitos sobre o recém-nascido
Ácido nalidíxico	significativa	anemia (G6PD) (CI)
Aminoglicosídeos	moderada	-
Amiodarona	significativa	alteração da função da tireóide (tóxico potencial para o pulmão)
Anovulatórios	significativa	ginecomastia no sexo masculino
Benzodiazepínicos	moderada	sedação, letargia (cautela)
Beta-bloqueadores	presente	bradicardia, hipoglicemia (em altas doses)
Cafeína	moderada	irritabilidade
Cáscara sagrada	significativa	diarréia
Ciclofosfamida	presente	imunossupressão
Cimetidina	presente	interferência no CP- 450 , estímulo SNC
Cloranfenicol	significativa	síndrome cinzenta, supressão da medula óssea (CI)
Clortalidona	significativa	diurese (CI)
Dapsona	presente	anemia hemolítica em deficientes da G6PD
Dicumarol	traços	-
Ergotamina	presente	vômitos, diarréia, convulsão (CI)
Fenobarbital	significativa	indução do CP - 450
Fenolftaleína	significativa	diarréia
Fenotiazina	significativa	sedação (cautela)
Heparina	-	-
Hidroclorotiazida	significativa	trombocitopenia (CI)

Fármacos	Transferência para o leite	Efeitos sobre o recém-nascido
Indometacina	significativa	convulsões (relato de um caso)
Insulina	-	-
Iodo e compostos	significativa	câncer de tireóide (CI)
Isoniazida	significativa	toxicidade hepática (CI)
Lítio	1/3-1/2 do nível sérico	hipotonia, cianose, letargia, hipotermia, alterações no ECG (CI)
Metadona	significativa	dependência (CI)
Metronidazol	significativa	discrasia sangüínea, alterações neurológicas (CI)
Morfina	significativa	dependência (CI)
Penicilina	moderada	sensibilização (?)
Pirimetamina	significativa	vômitos, trombocitopenia, supressão da medula óssea (CI)
Quinina	significativa	trombocitopenia ocasional (cautela)
Sais de ouro	presente	erupção cutânea, lesão hepática e renal (CI)
Salicilatos	significativa	alteração da agregação plaquetária (seguro em pequenas doses)
Teofilina	presente	irritabilidade
Tetraciclina	significativa	altera a coloração dentária (CI)
Tiouracil	discreto	hipotireoidismo (potencial)
Varfarin	traços	-
Vitamina D	presente	hipercalcemia (altas doses)

(CI: contra-indicado)

Fontes: Beeley, 1986; Berlin, 1989; Fanaroff, 1992; Kacew, 1993; Novy, 1993; Klaus, 1993.

A concentração de um fármaco no leite materno depende de diversos fatores, como composição e volume do leite, características da substância (pK, lipossolubilidade, taxa de ligação protéica), fluxo sangüíneo mamário e a farmacocinética, os quais, em última instância, determinam a biodisponibilidade e a meia vida deste no organismo (Lane, 1985; Lawrence, 1989; Goodman, 1996).

Compostos com alta taxa de ligação protéica encontram-se na forma de difícil ultrapassagem através de membranas. Assim, o fenômeno de ligação constitui-se em fator limitante da excreção de substâncias no leite materno.

As variações na quantidade total do leite formado, como observado em presença de alterações no fluxo sangüíneo mamário, bem como alterações no pH do leite, interferem na quantidade do fármaco presente no leite.

Da mesma forma, o horário de administração de um fármaco constitui-se em fator determinante da exposição do lactente ao medicamento. O índice de exposição ao fármaco será maior quando a amamentação é iniciada imediatamente após a mãe ter ingerido o fármaco.

O grau de ionização corresponde a aspecto igualmente relevante na definição da taxa do medicamento no leite, sendo dependente do pH do meio. Em geral, fármacos na forma não-ioniza-

da passam através das membranas com mais facilidade do que compostos ionizados. Fármacos não-ionizados, com baixo peso molecular, ultrapassam o epitélio mamário pelo processo de difusão passiva.

Substâncias não eletrolíticas, como etanol, são excretadas facilmente através das glândulas mamárias, atingindo, no leite, a mesma concentração encontrada no plasma. Por outro lado, antibióticos queladores de cálcio, como as tetraciclina, são encontrados em concentrações mais elevadas no leite que no plasma (CRAIG, 1996).

As modificações induzidas pelos medicamentos nos lactentes podem ser caracterizadas como efeito cumulativo, interferência na atividade enzimática, alterações no desenvolvimento e nas funções homeostáticas, hipersensibilidade, alterações no desenvolvimento e no Sistema Nervoso Central, entre outros (Vasconcelos, 1988).

Toda e qualquer substância administrada ao lactente terá um comportamento distinto, uma vez que, nesta faixa etária, é comum observarmos imaturidade hepática e renal. Variações nos parâmetros relacionados à depuração, bem como na meia vida do fármaco são conseqüências da imaturidade hepatorenal.

Informações obtidas na literatura apontam para restrição do uso de diversos medicamentos durante a fase da lactação. As características de

excreção e as manifestações no recém-nascido encontram-se descritas na tabela 1. Alguns dos fármacos listados são contra-indicados para nutrízes, por comprovação clínica de instalação de rea-

ções adversas no RN. Para outros fármacos, é indicada cautela por constituírem-se em compostos potencialmente tóxicos, somado ao fato de serem detectados no leite materno.

Avaliação do uso de medicamentos no período da lactação e gestação

Após aprovação pelo Comitê de Ética do Hospital São Lucas da PUCRS / Porto Alegre, foi realizado um levantamento no ambulatório de pediatria, com o objetivo de investigar o uso de fármacos pelas nutrízes. Com o auxílio de um questionário padrão, três aspectos foram investigados:

I. Informações do RN: motivo da consulta, idade, sexo, peso, uso de fármaco;

II. Informações maternas: idade, hábitos, profissão, uso de fármacos durante a gestação e lactação;

III. Tentativa de estabelecer uma relação

entre o motivo da consulta e os efeitos produzidos pelos fármacos em uso, tanto pela mãe como pela criança.

Os recém nascidos e lactentes avaliados situavam-se na faixa etária de 15 a 140 dias, sendo 27 do sexo feminino e 30 do sexo masculino e com peso adequado para a idade. Quanto ao motivo da consulta, 87% retornavam ao ambulatório para revisão clínica. Os demais apresentavam doenças respiratórias de caráter alérgico (02), anemia (01), hidrocele (01), infecção bacteriana (04) e infecção viral (01). Os fármacos empregados pelas crianças estão citados na TABELA 2.

TABELA 2- Fármacos utilizados pelas crianças

Fármaco	Número
Acetaminofeno	01
Amoxicilina	01
Ampicilina	01
Nistatina	01
Sulfato Ferroso	04

As mães investigadas encontravam-se na faixa etária de 15 a 45 anos, desempenhando, em em sua maioria, funções vinculadas a atividades domésticas. Entre as 57 mães questionadas, 13 eram tabagistas, correspondendo a 22,8% da amostra.

Na TABELA 3, encontram-se listados os medicamentos utilizados durante a gestação, com destaque para o sulfato ferroso, ampicilina e salbutamol. Através das informações obtidas, pôde-se constatar que estes foram empregados, mediante prescrição médica.

TABELA 3- Medicamentos utilizados durante a gestação*

Fármaco	Número de indivíduos
Acetaminofeno	03
Ampicilina	05
Cefadroxil	01
Dipirona	02
Dipirona/Cafeína	01
Hioscina	03
Metoclopramida	02
Metronidazol	02
Nistatina	01
Prometazina	01
Propranolol	01
Salbutamol	04
Salicilatos	02
Sulfas	01
Sulfato Ferroso	11

* N=29

Considerando-se, em um segundo momento, os fármacos empregados pelas pacientes durante o período da lactação, foi chamativo

o uso de anovulatórios, igualmente utilizados após orientação profissional (TABELA 4)

TABELA 4- Medicamentos utilizados durante a lactação*

Fármaco	Número de indivíduos
Acetaminofeno	01
Etinilestradiol/Norgestrel	05
Noretisterona	06
Salbutamol	01
Sulfato ferroso	01

*N=14

Discussão

Por meio de investigação de 57 consultas clínicas no ambulatório de pediatria, constatou-se que o uso de fármacos, por parte das nutrizes, seguiu uma prescrição médica. Os medicamentos indicados apresentavam compatibilidade com o período da lactação e gestação.

Na pesquisa realizada, não foi possível estabelecer uma relação entre a consulta clínica da criança e os fármacos utilizados pela mãe, durante a gestação e/ou lactação. Portanto, na amostra estudada, ficou evidenciada a cautela das gestantes e nutrizes quanto ao uso de medicamentos. Entretanto, deve-se salientar que a amostra constituiu-se de mulheres que intencionalmente buscaram o atendimento pré-natal. Assim, correspondeu a um grupo com perfil específico, não refletindo a conduta da população geral, principalmente daquela afastada de acompanhamento no período gestacional.

Quanto à gravidade dos riscos que os medicamentos podem determinar ao RN, via leite materno, deve-se considerar a possibilidade de que, em algumas circunstâncias, deva se proceder com a substituição do fármaco, ou mesmo, desestimular o aleitamento em casos de toxicidade comprovada, como observada com o metotrexate.

A continuidade nos estudos cinéticos que abordam a excreção, através do leite materno, é relevante, uma vez que alerta para a possibilidade da passagem de um fármaco ao RN, via leite materno. Da mesma forma, serve de reforço no conhecimento de fármacos tradicionalmente empregados, bem como para a monitorização de compostos de síntese recente. Acrescenta-se, aqui, o papel fundamental dos profissionais envolvidos na prescrição e venda de medicamentos, que se constitui na educação e na multiplicação de conhecimentos.

Referências Bibliográficas

- BEELEY, L. Drugs and breast feeding clinics. *Obstetrics and Gynaecology*. v. 13, n. 2, p. 247-251, 1986.
- BERLIN, C.M. Jr. Drugs and chemicals: exposure of the nursing mother. *Ped. Clin. North Am.* v.35, n.5, p.1089-1097, 1989.
- BRIGGS, G.G., FREEMAN, R.K., YAFFE, S.J. *Drogas na gravidez e lactação*. São Paulo: Ed.Roca, 1987.
- CRAIG, R.C., STITZEL, R.E. *Farmacologia Moderna*, 4a ed, Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1996.
- GOODMAN AND GILMAN'S. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 9a ed. New York: Mc Graw-Hill, 1996.
- KACEW, S. Adverse effects of drugs and clinical in breast milk on nursing infant. *J.Clin. Pharmacol.* v.33, p. 213-221, 1993.
- KLAUS, M.H., FANAROFF, A.A. *High-risk recognition, stabilization, and transport of the newborn. Care of the high-risk neonate*. 4a ed, Philadelphia: WB Saunders, 1993.
- LANE, P.A., HATHAWAY, W.E. Vitamin K in infancy. *J. Pediatr.* v. 106, p. 351-359, 1985.
- LAWRENCE, R.A. Breast feeding and medical disease. *Med. Clin. North Am.* v. 73, p. 583-603, 1988.
- FANAROFF, A. A., MARTIN, R.J. Drugs and Lactation. *Neonatal - Perinatal Medicine - Diseases of the feuts and infant*. 5a ed., St. Louis: Mosby Year Book, 1992.
- NOVY, M.J. The fetus. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*, Norwalk: Martin L. Pernoll, 1993.
- VASCONCELOS, A.C., SILVA, S.C.Z. *A lactação. O uso de drogas na gravidez e lactação*. Rio de Janeiro: Guanabara, 1988.