

# Expediente

CONSELHO FEDERAL DE FARMÁCIA

## Diretoria:

Presidente: Arnaldo Zubioli  
Vice-Presidente: Garibaldi José de Carvalho Filho  
Secretário Geral: Jaldo de Souza Santos  
Tesoureira: Kleanthi Lidia Haralampidou

## Comissão de Tomada de Contas:

Artêmio Barbosa Corrêa, Maria da Aparecida Vianna, José Baptista de Rezende, Elber Barbosa Bezerra de Menezes, Lérida Maria dos Santos Vieira e Micheline Marie M. A. Meiners.

## Plenário

### Conselheiros Federais:

Clóvis Lorena Cavalcante Pedrosa (AL)  
Artêmio Barbosa Corrêa (AM/RR)  
Inalva Valadares Freitas (BA)  
Elber Barbosa Bezerra de Menezes (CE)  
Micheline Marie M. A. Meiners (DF)  
Magali Demoner Bermond (ES)  
Jaldo de Souza Santos (GO)  
Garibaldi José de Carvalho Filho (MA)  
José Aparecido Vidal (MG)  
Kleanthi Lidia Haralampidou (MS)  
Edson Chigueru Taki (MT)  
Salim Tuma Haber (PA/AP)  
Julio Cezar Gomes de Oliveira (PB)  
Luiz Torres Neto (PE)  
Ronaldo Costa (PI)  
Arnaldo Zubioli (PR)  
Míriam Ribeiro Leite Moura (RJ)  
Lenira da Silva Costa (RN)  
Lérida Maria dos Santos Vieira (RO/AC)  
Gustavo Baptista Éboli (RS)  
Carlos Roberto Merlin (SC)  
Maria da Aparecida Vianna (SE)  
Manoel Roberto da Cruz Santos (SP)  
José Baptista de Rezende (TO)

## CEBRIM

Centro Brasileiro de Informações sobre Medicamentos

## Diretor Coordenador:

Garibaldi José de Carvalho Filho

## Farmacêuticos:

Carlos Cezar Flores Vidotti  
Emília Vitória Silva  
Rogério Hoefler

## Secretária:

Valnides Ribeiro de Oliveira Vianna

## Jornalista Responsável:

Aloísio Brandão  
RP: 1.390/07/85v/DF

## Comissão Editorial:

Inalva Valadares  
Jaldo de Souza Santos  
Maurício Portella

## FARMACOTERAPÊUTICA

Boletim Informativo do Centro Brasileiro de Informações sobre Medicamentos - CEBRIM.  
Conselho Federal de Farmácia - CFF.  
SCRN 712/713 - Bloco G, Nº 30.  
CEP 70.760-770. Brasília - DF.  
Tel.: (061) 349-6552  
Fax: (061) 349-6553 / 6455  
e-mail: cff@cr-df.rnp.br.

# Uso de medicamentos na lactação



Os mecanismos que determinam a concentração de uma droga no leite materno são similares àqueles existentes em outras partes do organismo. As drogas geralmente atravessam membranas por difusão passiva e a concentração final encontrada depende da existência de um gradiente de concentração, peso molecular, grau de ionização, lipossolubilidade e a extensão da droga ligada a proteínas plasmáticas no organismo da mãe (Atkinson et al, 1988; Welch and Findlay, 1981). Considerando-se que o leite materno (pH 7,0 - 7,6; em média 7,2) é mais ácido que o plasma (pH 7,4) e que as bases fracas se tornam mais ionizadas quando o pH decresce, podemos deduzir que estas drogas geralmente se encontram em maior concentração no leite que no plasma. Devido a relativa impermeabilidade da membrana, a forma ionizável é retida ou "aprisionada" no leite. O oposto ocorre com os ácidos fracos. Entretanto, a influência do peso molecular (ex. sulfasalazina, heparina), lipossolubilidade, grau de metabolismo e a ligação a proteínas (ex. varfarina) podem ter maior importância que o coeficiente de ionização (pKa) (Sim and McNeil, 1992).

A relação leite / plasma indica o gradiente em que a droga está presente no leite, entretanto, não define por si só a quantidade total absorvida pela criança ou a possibilidade de efeitos adversos, o que de fato nos é relevante. Atualmente é certo que, com muito poucas exceções, todas as drogas presentes na circulação materna são transferidas para o leite; porém, a quantidade máxima secretada no leite raramente excede 1 a 2 % da dose na mãe. Assim, a decisão para amamentação está baseada mais na incidência e tipos de reações adversas relatadas do que na presença da droga no leite materno.

A seguir, arrolamos os principais fatores práticos que determinam a importância clínica no uso de medicamentos pela mãe lactante:

- grau de passagem da droga para o leite;
- quantidade de leite ingerido pela criança no aleitamento;
- quantidade ingerida a cada aleitamento;
- frequência da alimentação;
- absorção da droga pela criança;
- atividade da droga sobre a criança.

Por outro lado, encontramos dificuldades na determinação de quais drogas podem ser seguramente indicadas para as mães lactantes devido a limitações nos estudos em humanos. Os dados muitas vezes são tomados de relatos pouco consistentes e em número relativamente pequeno. Além disso, os dados obtidos em animais não são apropriados para projeção para humanos a partir de bases teóricas. A menos que uma droga seja altamente potente e o nível tóxico seja em baixas concentrações ou possui efeito cumulativo em crianças devido a sua imaturidade metabólica e excretora, a excreção da droga no leite pode não representar risco para os lactentes. Desta forma, poucas são as drogas absolutamente contra-indicadas durante a amamentação, nestes casos, sugere-se que sejam usadas somente quando o benefício para a mãe for maior que o risco para a criança. Quando uma droga está prescrita para um tratamento prolongado, torna-se necessário o monitoramento das crianças devido ao risco potencial de intoxicação.

Conforme o risco que as drogas oferecem aos lactentes, podem estar classificadas em quatro categorias gerais:

- situações em que a amamentação está contra-indicada;
- quando a monitorização periódica do lactente está recomendada;
- quando não há relatos de reações adversas sobre o lactente;
- quando os dados disponíveis são insuficientes para avaliar e recomendar a segurança da droga durante a amamentação.

Sinais físicos na criança devem ser monitorados para identificar reações adversas sérias quando certos agentes ou drogas são utilizados pela mãe:

- sonolência (álcool, barbituratos, benzodiazepínicos, alguns anti-histamínicos e outros agentes com ação sedativa);
- diarreia e candidíase com a ampicilina;
- dependência com o uso prolongado de altas doses de opióides.

Alguns cuidados podem ser tomados quando da impossibilidade de rejeição ao tratamento:

- Se a mãe lactante espera por uma meia-vida da droga para realizar a próxima amamentação, a quantidade de droga no leite decresce em aproximadamente 50%;
- As drogas não devem ser prescritas para uma lactante para alívio de pequenos sintomas.

Vejamos abaixo, alguns esclarecimentos sobre drogas e grupos farmacológicos que, devido seu uso considerável, merecem aqui um destaque:

**ANALGÉSICOS:** Os salicilatos são excretados no leite materno em quantidades moderadas. Com altas doses e uso crônico, os lactentes podem apresentar concentrações plasmáticas altas, podendo induzir a hiperbilirrubinemia (os salicilatos competem pelos sítios de ligação de bilirrubina na albumina), problemas hemorrágicos e hemólise em crianças deficientes em G6PD. O paracetamol parece seguro quando dado em doses terapêuticas. Não há dados para ibuprofeno.

Os analgésicos narcóticos (codeína, morfina, meperidina e metadona) em doses terapêuticas são excretados no leite em concentrações muito baixas, afetando minimamente os lactentes em dose única. Entretanto, em viciadas que usam altas doses das drogas, passa a ser significativa a porção excretada no leite, afetando o lactente e causando síndrome abstinência quando o aleitamento é interrompido.

**ANTIBIÓTICOS:** Em geral podem ser prescritos para mães lactantes sem significativo perigo para a criança. Entretanto, devido à maioria dos antibióticos serem excretados no leite, as crianças podem desenvolver hipersensibilidade, diarreia e candidíase. As penicilinas são detectáveis no leite materno entre 1 a 9 horas após injeção intramuscular. A tetraciclina é significativamente excretada no leite, mas devido sua precipitação pelo cálcio que está presente no leite, a absorção pelos lactentes pode se tornar insignificante para causar efeitos adversos. Entretanto, outras tetraciclinas (como a minociclina, a qual é 100% absorvida oralmente e não é afetada pelo alimento) deve ser evitada pelas mães lactantes. O metronidazol, um antiprotozoário e antibacteriano, útil na giardíase, tricomoníase e vaginite por haemophilus, é significativamente excretado no leite materno e apresenta ação carcinogênica em roedores e mutagênica em bactérias. Quando o metronidazol está inevitavelmente indicado, deve-se adotar um regime de dose única de 2g e o aleitamento deve ser suspenso por 24 horas, devendo ser descartado o leite produzido neste período. O ácido nalidíxico, sulfonamidas e outras drogas oxidantes podem causar hemólise em crianças deficientes em G6PD. Os antibióticos não absorvíveis pelo trato gastro-intestinal como a estreptomicina, canamicina e a gentamicina não apresentam problemas sistêmicos em lactentes, mas sua contínua ingestão pode alterar a flora intestinal da criança e conseqüentemente afetar alguns mecanismos de defesa.

**ANTI-HIPERTENSIVOS, DIURÉTICOS, DIGOXINA e  $\beta$ -BLOQUEADORES:** podem ser continuamente utilizados sem efeitos adversos significativos aos lactentes. A droga de escolha será a que apresenta menor passagem para o leite.

**HORMÔNIOS** de uso oral, quando usados por mães lactantes em largas doses, podem atingir altas concentrações no leite. Os hormônios etinilestradiol e mestranol são excretados no leite materno, podem reduzir a produção de leite e também reduzem seu teor de piridoxina (vit. B6). O aumento da mama pode ser observado em crianças do sexo masculino.

**CORTICOSTERÓIDES**, quando dados à mãe em altas doses por longos períodos, podem atingir altas concentrações no leite e apresentam risco de inibição no crescimento e interferência na produção de corticosteróides endógenos na criança.

**BARBITURATOS** e **FENITOÍNA** podem induzir enzimas oxidativas microsossomais na criança, elevando a degradação de esteróides endógenos, mas em pequenas doses são usualmente consideradas seguras.

**DIAZEPAM** é excretado no leite materno causando letargia, sonolência e perda de peso em crianças amamentadas. Evidências indicam que o metabolismo do diazepam é lento em crianças amamentadas por mães que o tomam em doses moderadas ( $\geq 30$  mg/dia). Uma vez que a metabolização do diazepam se dá por conjugação glicurônica, sua competição com a bilirrubina pelo ácido glicurônico pode predispor crianças de até 1 mês de idade ao "kernicterus".

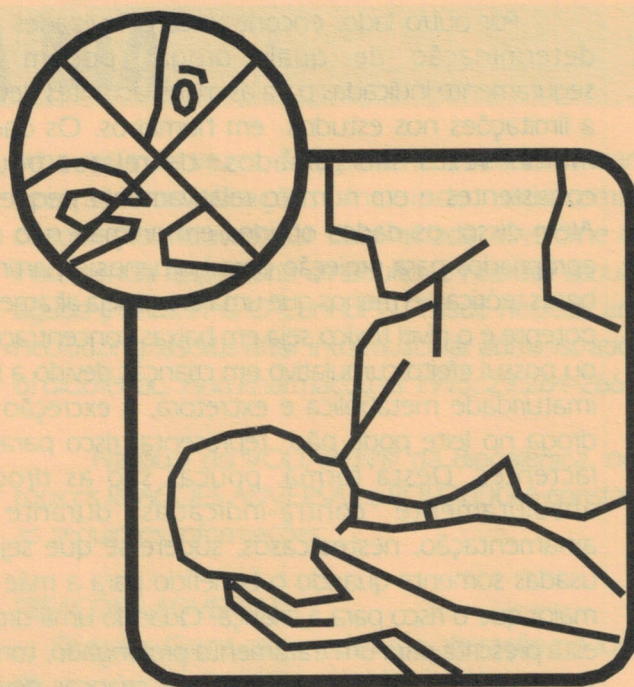
**ANTIPSIÓTICOS** e **ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS** passam pelo leite mas não estão relacionados com a produção de reação adversa significativa na criança quando as concentrações plasmáticas encontradas no lactente após absorção são baixas.

**VARFARINA** e **DICUMAROL** podem ser dados cautelosamente para mães lactantes, porém, os anticoagulantes sintéticos podem causar o "kernicterus". A heparina não atinge o leite.

**TETRAHIDROCANABINOL (9-THC)**, o principal componente psicoativo da maconha, se liga extensivamente a lipoproteínas após absorção oral, sendo excretado para o leite em doses muito baixas em animais. Como sua meia-vida plasmática no homem é de até 48 horas, torna-se prudente para a lactante evitar a maconha.

**COCAÍNA** não pode ser usada com segurança durante a lactação, pois permanece no leite por até 24 horas.

Pode parecer fácil recomendar que a mãe medicada não amamente, mas antes de fazê-lo, deve-se considerar outros aspectos de extrema importância como o papel fisiológico e psicológico da amamentação tanto para a mãe, como para seu filho.



É importante salientar que nem todas as informações são permanentes, pois novos casos são notificados a cada dia, de modo que determinada droga que hoje se considera compatível, futuramente poderá ser contra-indicada ou moderada sua utilização em lactantes, sendo também possível o inverso.

Para todos efeitos, sempre que se fizer necessário o uso de algum medicamento a uma lactante, primeiramente deve ser analisada sua real necessidade, posteriormente busca-se uma droga compatível com a situação para finalmente, fazer seu uso nas doses adequadas e de menor risco para o lactente. Estes cuidados não eliminam a necessidade de monitorar possíveis sinais de reações adversas na criança.

As drogas a serem evitadas na ausência de estudos no leite materno são:

- aquelas com meia-vida longa;
- aquelas que são toxinas potenciais para a medula óssea;
- aquelas dadas em altas doses cronicamente;
- inseticidas, poluentes, outras toxinas e vacinas.

As seguintes drogas podem suprimir ou inibir a lactação em mães lactantes:

- bromocriptina;
- bendroflumetiazida;
- estradiol;
- largas doses de contraceptivos orais;
- levodopa;
- trazodona.

A seguir, classificamos algumas drogas quanto a sua compatibilidade ou contra-indicação na lactação (ver quadro na próxima página).

**DROGAS COMPATÍVEIS COM O ALEITAMENTO**

aciclovir	cloroquina	heparina	pirimetamina
ácido acetil salicílico(3)	clortiazida(2)	hidralazina	piroxicam
ácido fólico	clortalidona(2)	hidrato de cloral	prednisolona
ácido nalidíxico	codeína(3)	hidroclorotiazida(2)	prednisona
ácido valpróico	colchicina	hidroxicloroquina	propiltiouracila
alopurinol	contraceptivos orais	ibuprofeno	propoxifeno
aminofilina	dicumarol	insulina	propranolol
amoxicilina(1)	digoxina	isoniazida(3)	pseudoefedrina
atropina	diltiazem	lidocaína	quinidina
baclofeno	disopiramida	magnésio	quinina
brometos	doxiciclina(3)	medroxiprogesterona	riboflavina
butorfanol	enalapril	metadona(3)	rifampicina
cafeína(3)	eritromicina(1)	metildopa	secobarbital
canamicina(1)	escopolamina	metimazol	teofilina(3)
captopril	espirolactona	morfina(3)	terbutalina
carbamazepina	estreptomicina(1)	minoxidil	tetraciclina
carbimazol	estradiol	metoprolol	tiamina
cefadroxila(1)	etambutol	nadolol	ticarcilina(1)
cefazolina(1)	etanol(3)	naproxeno	timolol
cefotaxima(1)	etossuximida	nifedipina	trimetoprima+sulfametoxazol
cefoxitina(1)	famotidina	nitrofurantoína	vancomicina(1)
ceftazidima(1)	fenilbutazona	oxprenolol	verapamil
ceftriaxona(1)	fenitoína	paracetamol	vitamina B12
ciclosserina	fenobarbital(3)	penicilinas(1)	vitamina D(3)
cimetidina	fentanil	piridostigmina	varfarina
clindamicina	fitonadiona		

**DROGAS CONTRA-INDICADAS DURANTE O ALEITAMENTO**

anfetaminas	cocaína	heroína	metronidazol
bromocriptina	doxorrubicina	lodo - 125	misoprostol
ciclofosfamida	ergotamina	lodo - 131	nicotina (tabaco)
ciclosporina	fenciclidina	lítio	quimioterápicos do Câncer
ciproheptadina	fenindiona	LSD	Tecnécio - 99m
cisplatina	Gálio - 69	metotrexato	tetrahydrocannabinol (9-THC)

(1) Considerar 3 problemas em potencial: modificação da flora intestinal; efeitos diretos sobre a criança (alergia, sensibilização) e interferência com a interpretação de resultados de cultura.

(2) Inibidores da lactação.

(3) Devem ser utilizados com cautela em doses moderadas e monitorar sinais do lactente.

**Referências Bibliográficas:**

- BRIGGS, Gerald G. , FREEMAN, Roger K. , YAFFE, Summer J. *A reference guide to fetal and mental risk: drugs in pregnancy and lactation*. 4 .ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994.
- DRUG evaluation annual. [s.l.]: American Medical Association, 1995.
- DRUG information 1996. Bethesda: AHSP , 1996.
- Internet: Breast Feeding Best Bet for Babies - [http://www.fda.gov/fdac/features/895\\_brstfeed.html](http://www.fda.gov/fdac/features/895_brstfeed.html).
- THE MERCK manual. 16. ed. Rahway: Merck, 1992
- USPDI - Drug information for the health care professional 17 ed. Massachusetts: Rand McNally, 1997. 1 v.
- USPDI - Advice for the patient drug information in lay language. 17 ed. Massachusetts: Rand McNally, 1997. 2 v.