

## Artigo principal

# Escolhas racionais sobre o tratamento medicamentoso durante a lactação

*Texto traduzido por Carolina Maria Xaubet Olivera, MSc, Ph.D. da Revista Prescrire International, December 2017, volume 26, nº 188, p. 302-6, sob autorização dos editores.*

## Resumo

- Do ponto de vista da saúde das crianças, a amamentação exclusiva durante os primeiros seis meses de vida é geralmente preferível à lactação com substitutos do leite materno.
- Como tomar a decisão de tratar ou não a nutriz? Caso se opte pelo tratamento, como fazê-lo? Negar o acesso aos medicamentos necessários ou prejudicar o lactente?
- A maioria dos medicamentos usados pelas nutrizes está presente em seu leite e os lactentes são expostos aos efeitos adversos. Geralmente, existe avaliação insuficiente em relação à dose a qual as crianças são expostas por meio da lactação e aos efeitos clínicos dessa exposição, ambos influenciados por diversos fatores.
- O primeiro passo é evitar expor a criança aos medicamentos desnecessários, estabelecendo a importância do tratamento e a relação risco-benefício para a mãe.
- O segundo passo é considerar os efeitos dos medicamentos durante a lactação. As informações a respeito das características do produto, muitas vezes, são insuficientes em relação à sua utilização durante o período da lactação. Alguns livros e sítios de referência fornecem relatos de avaliação sobre a transferência de medicamentos do plasma para o leite materno, seus efeitos conhecidos e efeitos adversos previsíveis nas crianças, de acordo com a idade e o estado de saúde.

Rev Prescrire July 2017; 37(405): 533-537

O leite materno fornece proteção contra as afecções mais comuns da infância, como diarreia, infecções do trato respiratório e alergias. Como resultado, os lactentes apresentam menor mortalidade devido à diarreia e às infecções respiratórias em países de baixa renda e menores taxas de hospitalização

por infecções respiratórias em países de alta renda<sup>1</sup>. Na população em geral, o aleitamento materno exclusivo até no mínimo seis meses de vida é preferível à alimentação com produtos substitutos do leite, do ponto de vista da saúde das crianças. No plano individual, outros fatores, como estilo de vida, circuns-

tâncias profissionais, acesso à rede de apoio, dificuldade e desejo de amamentar, influenciam a decisão da mãe.

Quando uma nutriz utiliza um medicamento, este geralmente está presente em seu leite e a quantidade pode variar em função de muitos fatores. Ao considerar a decisão de iniciar ou continuar o tratamento medicamentoso em uma mulher no período de amamentação, é importante ter em mente também a exposição do bebê aos efeitos adversos ao medicamento, por meio do leite materno.

Como tomar a decisão de tratar ou não a nutriz? Caso se opte pelo tratamento, como fazê-lo? Negar o acesso aos medicamentos necessários ou prejudicar o lactente? Este artigo fornece alguns pontos para subsidiar as discussões entre os profissionais da saúde, os pacientes e seus familiares. Baseia-se em fontes confiáveis de informação, na experiência da equipe editorial do periódico científico "Prescrire" e da reflexão em grupo. Não aborda a questão dos medicamentos raros conhecidos por diminuir a produção de leite.

### **Avalie os riscos e os benefícios da terapêutica medicamentosa na mãe**

A relação risco-benefício da amamentação torna-se desfavorável quando a mãe está utilizando certos medicamentos. Por outro lado, o equilíbrio risco-benefício de um medicamento pode se tornar desfavorável, quando a mulher está amamentando. *O primeiro passo* é considerar apenas medicamentos que tenham um equilíbrio favorável de risco-benefício (no alívio da doença da mãe ou que previnam consequências danosas à sua saúde), se ela não estivesse amamentando<sup>2</sup>.

#### *Escolha racional dos medicamentos*

O equilíbrio risco-benefício do medicamento em questão e a natureza dos benefícios esperados para a mãe devem ser avaliados

cuidadosamente. Essa avaliação depende de respostas às perguntas: qual é a história natural do distúrbio na ausência de tratamento? Alguma medida não farmacológica documentada adequadamente forneceria uma alternativa satisfatória? Quais medicamentos apresentam eficácia comprovada no tratamento desse distúrbio? Quais são seus efeitos adversos conhecidos ou previsíveis? Existem medicamentos igualmente eficazes com efeitos adversos menos graves? Em outras palavras, quais são os medicamentos que apresentam uma relação positiva de risco-benefício para a mãe, tendo em vista o seu problema de saúde?

O raciocínio é semelhante, quando a mãe já utilizava um medicamento antes de começar a amamentar. É, portanto, útil considerar a relação risco-benefício da interrupção ou alteração do tratamento.

#### *Considere fatores específicos de cada caso*

Muitos fatores específicos de cada caso afetam a relação risco-benefício de um medicamento, como o histórico do paciente, problemas de saúde atuais e tratamentos existentes, o risco de interações farmacológicas e os objetivos do tratamento. É essencial levar em conta as prioridades da mulher, a importância que ela atribui aos benefícios esperados e potenciais danos, suas escolhas e valores pessoais, e seu estilo de vida. Finalmente, a percepção dos benefícios e malefícios varia de maneiras complexas entre os indivíduos e durante a vida de um determinado indivíduo<sup>2</sup>.

### **Adquira informações sobre os efeitos da exposição ao medicamento por meio do leite materno**

O segundo passo é levar em conta as consequências do uso de medicamentos durante a lactação.

### *Correlação entre a dose materna e a quantidade do medicamento no leite materno*

Com a maioria dos medicamentos, quando a concentração plasmática materna aumenta, a concentração no leite materno também aumenta<sup>3</sup>. A concentração plasmática materna depende de como o medicamento é administrado (via de administração, forma farmacêutica) e dos parâmetros farmacocinéticos, tais como biodisponibilidade, volume de distribuição e depuração plasmática, esta influenciada por características maternas, como a capacidade de metabolizar e excretar o medicamento<sup>3-6</sup>.

Os efeitos no lactente podem ser relevantes. Por exemplo, os metabolizadores ultrarrápidos da CYP2D6, que apresentam níveis de atividade acima da média dessa isoenzima do citocromo P450, convertem a codeína em morfina rapidamente, resultando em altas concentrações sanguíneas de morfina quando doses repetidas de codeína são utilizadas<sup>5-7</sup>. Essa situação conduziu a uma overdose fatal de morfina no lactente, cuja mãe estava utilizando doses usuais de codeína<sup>7</sup>. É mais seguro, para a criança, visar à dose mínima eficaz, determinando o regime mais adequado (quantidade do medicamento por dose, doses diárias e duração do tratamento).

### *Conheça a farmacologia do medicamento em neonatos e bebês*

Os efeitos de um fármaco em crianças, às vezes diferem daqueles observados em adultos. Quando o medicamento em questão é autorizado para uso em recém-nascidos, lactentes ou crianças, o resumo das características do produto deve conter informações úteis sobre as doses utilizadas e os efeitos adversos em pacientes jovens<sup>3</sup>.

### **Efeitos clínicos da exposição ao medicamento via leite materno**

É importante descobrir os efeitos clínicos decorrentes da exposição ao fármaco via leite

materno, porém, essa informação nem sempre está disponível. Poucos estudos têm sido conduzidos, sendo de curta duração e incluíram um número reduzido de pacientes. Pouco se sabe sobre os efeitos em longo prazo dessa exposição<sup>4,8</sup>.

Ainda que seja reduzido o número de relatos detalhados de casos sobre efeitos adversos em lactentes, constitui um sinal de segurança, apesar da escassez de estudos acerca do assunto.

O fato de o medicamento estar em uso há muito tempo e da série de crianças terem sido expostas a ele via leite materno sem efeitos adversos detectáveis, mesmo após uma observação mais cuidadosa, representa uma segurança modesta no que se refere à ausência de evidências mais robustas<sup>1,3</sup>.

### *Características do lactente*

Certos lactentes apresentam maior risco de desencadear efeitos adversos a medicamentos utilizados por suas mães, em particular bebês prematuros ou gravemente doentes, e aqueles com baixo peso ao nascer ou certos traços genéticos, como a deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD)<sup>3-6</sup>.

A concentração do medicamento no sangue do lactente depende de vários fatores, como por exemplo, pela concentração no leite materno e no volume de leite ingerido. Em seguida, a quantidade do fármaco absorvido do trato digestivo da criança (biodisponibilidade) é influenciada em particular pelas características gastrointestinais, incluindo a produção de enzimas no trato gastrointestinal, as quais amadurecem com a idade. A capacidade do lactente para metabolizar e eliminar medicamentos também melhora com a idade, sendo limitada em recém-nascidos e, mais ainda, em neonatos prematuros, determinando as meias-vidas de eliminação do medicamento mais longas e o risco de acúmulo do fármaco<sup>3,6</sup>.

### *A maioria dos medicamentos é transferida do plasma para o leite materno*

O leite é sintetizado pelas células epiteliais da mama e secretado continuamente nos alvéolos, onde é armazenado antes de ser ejetado para os ductos lactíferos e para o mamilo. A ejeção ativa do leite, sob regulação hormonal, é desencadeada principalmente pela estimulação da aréola quando o lactente mama<sup>9,10</sup>. A mama não é um reservatório onde as substâncias se acumulam por muito tempo; a glândula mamária só sintetiza leite se ele for ejetado<sup>6</sup>.

A maioria dos medicamentos presentes no sangue da mãe (assim como o álcool, a nicotina e a cafeína) atravessa as membranas biológicas e entra nos alvéolos, onde o leite é armazenado temporariamente<sup>3,5</sup>. Nesses casos, o lactente é exposto aos efeitos dos medicamentos usados pela mãe por meio do leite. A quantidade de medicamento excretado no leite materno depende de vários fatores e varia entre os medicamentos. Existem algumas exceções: substâncias com alto peso molecular, como imunoglobulinas, insulina ou heparinas, não se difundem no leite. Além disso, grandes moléculas, muitas vezes proteínas, são degradadas no trato gastrointestinal do lactente<sup>3</sup>.

### *Os fármacos atravessam as membranas principalmente por processo passivo*

Os medicamentos atravessam as membranas que separam o sangue da mãe do leite principalmente por difusão passiva, dependendo da concentração no plasma materno. Portanto, a concentração de fármaco no leite materno tende a estar próxima da concentração plasmática materna.

Os fármacos que são bases fracas são transferidos mais facilmente para o leite materno (considerando que o pH do leite materno é ligeiramente mais ácido do que o plasma),

apresentam baixo peso molecular, são lipossolúveis e exibem baixa ligação às proteínas plasmáticas maternas<sup>3,4</sup>. As substâncias permanecem por mais tempo no leite materno se elas, ou seus metabólitos ativos, tiverem uma extensa meia-vida de eliminação<sup>3-6</sup>.

O conteúdo lipídico do leite muda ao longo de cada alimentação, a cada dia e nas duas primeiras semanas após o parto, alterando a concentração de substâncias altamente lipossolúveis no leite<sup>3,4,10</sup>.

### *Ocasionalmente por transporte ativo*

Algumas substâncias são ativamente transportadas por meio das membranas para o leite materno. Nesses casos, sua concentração no leite é maior do que no plasma materno<sup>3,6</sup>.

### **Decidindo se usa o medicamento e amamenta**

Podem ser diferenciados três níveis de risco para lactentes, dependendo da quantidade de informação disponível sobre os efeitos do medicamento nesse cenário.

### *Risco elevado ou incerto de prejudicar a criança*

Com base nos dados disponíveis, o risco de efeitos adversos graves na criança é classificado como estabelecido, provável ou incerto. O risco pode ser classificado como provável se a criança ingerir uma grande quantidade da substância através do leite materno ou se ela é altamente tóxica. Dependendo da importância do medicamento para a mãe, diante do risco de dano grave possível ou estabelecido para a criança, é prudente evitar o uso do medicamento ou interromper a amamentação.

Se apenas um curto período de tratamento for necessário, é possível suspender a amamentação temporariamente e manter a lactação, extraíndo o leite manualmente ou com uma bomba de leite, e descartando-o<sup>1,3,4,6</sup>.

Nesse caso, a criança recebe o produto substituto do leite e sofrerá pouco dano, desde que haja acesso à água potável. Se o curso do tratamento for muito longo, não há razão para manter a lactação<sup>1</sup>.

### Risco moderado de prejudicar a criança

Às vezes, o risco de efeitos adversos para o lactente é conhecido e moderado. Nesse caso, a decisão depende do equilíbrio geral entre riscos e benefícios, tanto para a mãe quanto para a criança. Se a mãe for tratada, a criança deve ser monitorada.

### Evidência robusta de baixo risco para a criança

Raramente, dados robustos estão disponíveis mostrando que a quantidade do medicamento ingerido através da amamentação está abaixo da dose pediátrica e que o fármaco apresenta um perfil de efeito adverso aceitável em crianças. Nesses casos, o risco para o lactente é considerado baixo, embora exista a possibilidade da ocorrência de efeitos adversos.

### Medidas de precaução para reduzir a exposição da criança

Quando for tomada a decisão de usar um medicamento e manter a amamentação, os pais e outros cuidadores devem ser informados dos regimes de monitoramento para o lactente e de quaisquer efeitos adversos potenciais<sup>8</sup>.

É prudente estabelecer a meta de atingir a menor quantidade possível de medicamento presente no leite. Certas propriedades do medicamento reduzem a exposição da criança: não há conversão a metabólitos ativos, baixa biodisponibilidade oral, alto peso molecular, alta ligação às proteínas plasmáticas e meia-vida de eliminação curta. Se o medicamento tiver uma meia-vida de eliminação curta, a mãe deve utilizá-lo preferencialmen-

te logo após a mamada, idealmente após a última mamada da noite, evitando amamentar enquanto os níveis plasmáticos estiverem no pico<sup>3-6</sup>. Essa medida é menos eficaz para medicamentos com meia-vida longa.

Finalmente, se a criança também estiver utilizando medicamentos, o risco potencial de interação entre eles deve ser considerado<sup>3</sup>.

### Na prática

Quando o tratamento medicamentoso oferece benefícios tangíveis à mãe, as respostas às três questões principais que seguem são úteis para tomar uma decisão compartilhada de iniciar ou continuar a amamentação. O quanto favorável é a relação risco-benefício para a mãe? Quais informações estão disponíveis sobre o uso desses medicamentos durante a amamentação? Qual é o risco de efeitos adversos para o lactente? O objetivo é orientar uma conduta que não banalize o uso de medicamentos durante a amamentação, mas que permita que a mãe tenha acesso aos tratamentos medicamentosos benéficos, sem negar desnecessariamente à criança os benefícios da lactação prolongada.

*Revisão produzida coletivamente pela equipe editorial: não há conflitos de interesse*  
© Prescrire

### Pesquisa bibliográfica da Prescrire até 24 de fevereiro de 2017

1. Prescrire Editorial Staff "Promoting breast-feeding. Very few contraindications to breast-feeding" *Prescrire Int.* 2009; 18(102): 178.
2. Prescrire Editorial Staff "Determining the harm-benefit balance of an intervention: for each patient" *Prescrire Int.* 2014; 23(154): 274-7.
3. Gremmo-Féger G et al. "Allaitement maternel et médicaments" *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2003; 32(5): 466-75.

4. Prescrire Editorial Staff “Drugs and breast-feeding” *Prescrire Int.* 1992; 1(4): 187.
5. Hotham N et al. “Drugs in breastfeeding” *Aust Prescr.* 2015; 38(5): 156-60.
6. Nordeng H et al. “Drug use and breastfeeding” *Tidsskr Nor Legeforen* 2012; 132(9): 1089-93.
7. Prescrire Rédaction “Éviter la codéine en cas d’allaitement?” *Rev Prescrire.* 2015; 35(375): 76-7.
8. Prescrire Rédaction “Penser aux médicaments présents dans le lait maternel” *Rev Prescrire.* 2001; 21(220): 598-9.
9. Schanler RJ et al. “Physiology of lactation” *UpToDate.* www.uptodate.com accessed 2 May 2017: 13 p.
10. Gremmo-Féger G et al. “Lactation humaine: nouvelles données anatomophysiologiques et implications cliniques” *Médecine et Enfance.* November 2006: 503-9.

### Aleitamento materno e medicamentos: fontes de informação

O sumário das características do produto (SPCs), para medicamentos, geralmente oferece informação insuficiente sobre o seu uso durante a lactação<sup>1,2</sup>. Uma equipe portuguesa examinou 534 SPCs disponíveis no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), em abril de 2011, e descobriu que 61% dos SPCs não especificaram se o medicamento foi encontrado no leite materno, 17% continham recomendações ambíguas sobre amamentação, e 90% restringiram o uso do medicamento durante a lactação sem fornecer evidências de apoio<sup>3</sup>. Com base dessas deficiências, é preferível consultar várias fontes confiáveis de informações, ao analisar o risco que o tratamento materno representa para o lactente<sup>1</sup>. Ao revisar os dados sobre o transporte de medicamentos do plasma para o leite mater-

no e os riscos para os lactentes, deve-se priorizar referências que forneçam regularmente análises atualizadas das informações disponíveis, evitando o uso de fontes destinadas principalmente a aconselhar as mulheres sobre amamentação.

### Principais livros de referência

Podem ser citados dois livros de referência específicos sobre a exposição de neonatos a medicamentos através da amamentação que atendem aos padrões de qualidade exigidos: eles fazem referência clara às fontes dos dados fornecidos; são atualizados regularmente; levam em conta os relatos sobre exposição neonatal a medicamentos através da lactação, a partir de relatos de casos, séries de casos, estudos epidemiológicos e ensaios clínicos, além de fornecerem informações sobre as concentrações de substâncias no leite materno e seus possíveis efeitos adversos em criança. São eles:

- “Briggs Drugs in Pregnancy and Lactation” resume relatos, afirmando claramente a força da evidência. Abrange também a exposição aos medicamentos durante a gestação, e a edição impressa é atualizada a cada três anos. Esse recurso não é de livre acesso<sup>4</sup>;
- “Medications and Mothers Milk” é uma coleção de monografias sobre produtos farmacêuticos, radiofarmacêuticos e herbáceos. Categoriza o risco durante a amamentação, em uma escala de compatível à perigosa (risco significativo e documentado), e sugere tratamentos alternativos. O livro é atualizado a cada dois anos e a versão *on-line*, com acesso por assinatura, é atualizada mensalmente<sup>5</sup>;
- “Martindale The Complete Drug Reference” é um livro de referência de farmacologia clínica. Embora não seja específico para gravidez e lactação, inclui informa-

ções importantes sobre a farmacocinética de cada fármaco, as concentrações encontradas no leite materno, no plasma da criança, e quaisquer efeitos adversos relatados. Uma versão *on-line*, disponível por assinatura, é atualizada regularmente várias vezes ao ano<sup>4</sup>.

### Bases de dados específicas

“Reprotox” é um banco de dados dos EUA, desenvolvido pelo Centro de Reprodução Toxicológica. Revisa os dados sobre a exposição a vários medicamentos e a vários produtos químicos presentes no ambiente, declarando claramente a força da evidência. Cada resumo segue uma estrutura padrão, incluindo os níveis excretados no leite, os níveis ingeridos pela criança e quaisquer efeitos adversos relatados. Esse banco de dados *on-line*, somente para assinantes, é geralmente atualizado a cada ano<sup>4</sup>.

A base de dados de Lactação e Medicamentos (LactMed) é um banco de dados do recurso TOXNET, gerenciado pelo Programa de Informações sobre Toxicologia e Saúde Ambiental (TEHIP) da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos da América (NLM), especializado em informações sobre a toxicidade de medicamentos ou agentes de origem química, física ou biológica. O LactMed contém informações sobre medicamentos e outros produtos químicos aos quais as nutrizes podem ser expostas, incluindo informações detalhadas sobre as concentrações dessas substâncias no leite materno, no sangue da criança, e possíveis efeitos adversos em lactentes. Os efeitos diretos das substâncias são descritos na lactação e no leite materno, e são

sugeridos tratamentos alternativos. Os relatos são atualizados regularmente, de livre acesso, informando a data da última revisão<sup>6,7</sup>.

### Referências francesas

O Centro de Referência Francesa sobre Agentes Terapêuticos (CRAT) produz fichas informativas *on-line* de medicamentos, de acesso livre, atualizadas regularmente, indicando a data da última revisão. Essas fichas contêm os níveis de medicamentos no leite materno, quaisquer casos de efeitos adversos, e orientações sobre seu uso durante a lactação. Os relatos e análises não são referenciados individualmente. Existe um *link* para cada ficha de relatos, para uma estratégia de busca no Medline via PubMed, outro serviço da NLM<sup>4</sup>.

© Prescrire

### Referências

1. Prescrire Editorial Staff “Promoting breast-feeding. Very few contra – indications to breast-feeding” *Prescrire Int.* 2009; 18(102): 178.
2. Gremmo-Féger G et al. “Allaitement maternel et médicaments” *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2003; 32(5): 466-75.
3. Arguello B et al. “Assessing the information in the summaries of product characteristics for the use of medicines in pregnancy and lactation” *Br J Clin Pharmacol.* 2015; 79(3): 537-44.
4. Prescrire Rédaction “Femmes enceintes et médicaments: les sources documentaires” *Rev Prescrire.* 2013; 33(358): 591-2.
5. Hale TW and Rowe HE “Medications and Mothers’ Milk” 16th ed. Hale Publishing LP, United States of America 2017: 1045p.
6. “LactMed aTOXNET database” [Toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm](http://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm), accessed 2 December 2016.
7. “TEHIP Toxicology and Environmental Health Information Program” (website) presented in *Rev Prescrire.* 2003; 23(236): 149-50.