

# AVALIAÇÃO DA FARMACOTERAPIA DE PUÉRPERAS EM ALOJAMENTO CONJUNTO DE UM HOSPITAL UNIVERSITÁRIO

ALTAMIR BENEDITO DE SOUSA <sup>1</sup>  
VIVIAN MAGALHÃES PIRES <sup>2</sup>  
MARIA CRISTINA SAKAI <sup>3</sup>  
MARIA TERESA ZULLINI DA COSTA <sup>4</sup>

1. Doutor em Ciências pela USP e Farmacêutico do Serviço de Farmácia do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo.
2. Acadêmica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.
3. Farmacêutica do Serviço de Farmácia do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo.
4. Chefe do Departamento de Neonatologia do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo.

Autor responsável: A.B. Sousa. E-mail: absousa2004@yahoo.com.br

## INTRODUÇÃO

A lactância natural constitui a melhor opção nutricional para o recém-nascido, pela superioridade de nutrientes, além de fornecer elementos para a defesa imunológica e ausência de agressão físico-química (Garcia-Montrone & Rose, 1996). Estes mesmos autores verificaram que quanto menor o tempo de amamentação, maior é a incidência de hospitalizações, desnutrição e mortalidade infantil. Assim, deve-se evitar a interrupção da lactação, quando a lactante precisa de algum tratamento farmacológico.

A literatura sugere (Díaz, 1997) suspender o medicamento nos casos em que não for essencial para a saúde da mulher; protelar o tratamento; escolher um fármaco pouco secretado no leite dentro da mesma classe terapêutica; mudar a via de administração, por exemplo, aplicação tópica de corticosteróides, antifúngicos e broncodilatadores na forma de aerossol; evitar a utilização de medicamentos que possuam meia-vida de eliminação curta antes da amamentação.

O leite é composto por três frações: aquosa, lipídica e protéica. Dependendo das características físico-químicas, os fármacos e seus respectivos metabólitos podem estar presentes em quaisquer destas porções (Kustrin et al., 2000). Dentre estas informações, existe aquela teoria que propõe ser a difusão passiva o principal meio de transferência para a glândula mamária da maioria dos fármacos e xenobióticos (Loebstein et al., 1997).

No entanto, o acúmulo de certos fármacos, como a cimetidina e a ranitidina, no leite de ratas, em níveis superiores àqueles esperados pela simples difusão passiva, sugerem, também, a presença de processos de transporte ativo, mediado por transportadores ou carregadores na glândula mamária (Macnamara et al., 1996). Neste sentido, existem estudos que mostram que o epitélio mamário

pode expressar certas proteínas transportadoras de xenobióticos, as quais são, também, encontradas no epitélio renal e hepático (Ito & Alcorn, 2003).

Estes transportadores de xenobióticos, como, por exemplo, a p-glicoproteína que medeia o efluxo de toxicantes através do epitélio, podem ter a única finalidade de eliminação de agentes tóxicos. Ainda, existem as proteínas que transportam tanto substâncias fisiológicas essenciais, como glicose, proteínas e peptídeos, como também xenobióticos. Por exemplo, os polipeptídios transportadores de ânions orgânicos (OATPs), os quais são encontrados no epitélio da glândula mamária, tanto de humanos como de ratos, e estão envolvidos no transporte, por exemplo de hormônios tireoideanos, prostaglandinas e bilirrubina, e também dos fármacos digoxina, benzilpenicilina e lovastatina (Dohan et al., 2000; Ito & Alcorn, 2003).

Recentemente, foi descoberta na glândula mamária a proteína Na<sup>+</sup>I<sup>-</sup> symporter (NIS), com a mesma função apresentada na tireóide, ou seja, a de transferir o iodeto para o leite (Spitzweg et al., 1998). Supõe-se que a existência desta proteína, nas células da glândula produtora de leite, teria como finalidade suprir o neonato com o iodeto, pois sabe-se que os estoques deste íon na tireóide de neonatos são muito baixos e a sua principal fonte é o leite materno. Estudos mostram aumento dos níveis lácteos de tiocianato, um dos metabólitos do nitroprussiato de sódio e da laetrila, em leite de ratas (Sousa, 2004), sendo que este achado pode ter ocorrido às custas da inibição da captura do iodeto nesta glândula.

Os medicamentos relacionados à lactação podem ser classificados em (Rubin, 1996): aqueles que não são excretados pelo leite materno, por exemplo a varfarina (Clark et al., 2000); os que entram em contato com o bebê mas em dose insignificante, por exemplo, alguns analgésicos não-narcóticos, alguns antiinflamatórios não esteroideais, penicilinas e cefalosporinas; e os que atingem

## Formulário 1. Instrumento para coleta de dados referentes à análise das prescrições médicas de puérperas

### FARMACOTERAPIA – MATERNIDADE

Nome: \_\_\_\_\_ Quarto e Leito: \_\_\_\_\_

Número de atendimento.: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Medicamento	Dose	Via de administração	Freqüência

o organismo do bebê em doses prejudiciais, por exemplo benzodiazepínicos, barbitúricos, aspirina e amiodarona.

As concentrações de um medicamento no leite materno são influenciadas por algumas características dos fármacos, tais como: lipossolubilidade, baixa ligação com as proteínas plasmáticas, compostos não ionizados e de baixo peso molecular. Como a concentração de proteínas plasmáticas maternas apresenta-se diminuída após o parto, facilita-se a excreção no leite materno de fármacos na forma livre. Geralmente, a concentração máxima do fármaco (C<sub>max</sub>) na corrente sanguínea coincide com a C<sub>max</sub> no leite materno, porém em menor concentração no leite. Sendo assim, conhecer o tempo em que ocorre a C<sub>max</sub> (t<sub>max</sub>) de um fármaco é útil para adequar os horários de administração do medicamento com o horário de amamentação (Ministério da Saúde, 2000; Kustrin et al., 2000).

Os recém nascidos, por dificuldade em metabolizar e excretar medicamentos devido à imaturidade renal, hepática e de sistemas enzimáticos, seriam mais susceptíveis aos efeitos adversos, tais como a acidose metabólica promovida pela aspirina; a cianose e a bradicardia pelo atenolol e convulsões pela ergotamina (American Academy of Pediatrics, 2001).

O puerpério, ou período pós natal, compreende o período em que são revertidas as mudanças fisiológicas e anatômicas, decorrentes da gravidez e, conseqüentemente, o organismo retorna ao estado normal de não gravidez, e perdura de 6 a 12 semanas (Lipscomb & Novy, 2003). Assim, foi objetivo desse estudo analisar o perfil farmacoterapêutico de puérperas internadas no alojamento conjunto do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo (HU-USP) e verificar se os medicamentos prescritos foram compatíveis com a lactação.

### MATERIAL E MÉTODOS

No Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, mulheres, após o parto, são internadas no alojamento conjunto e são acompanhadas por uma equipe multidisciplinar, que inclui o farmacêutico. Não havendo nenhuma intercorrência médica, o bebê permanece com a mãe. Caso contrário, os recém nascidos são acompanhados pelas unidades Berçário e Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, dependendo da gravidade do paciente. Já em relação às mães, estas recebem alta hospitalar após 60 horas, caso também não haja nenhuma intercorrência médica.

Assim, analisou-se o perfil farmacoterapêutico de cem mulheres que deram à luz nesta instituição, no período de 28/09/2001 a 03/12/2001. Para isto, foram consultados os prontuários e analisados quanto a compatibilidade entre os medicamentos prescritos, durante a internação destas mães, e a lactação, de acordo com a literatura. Foi utilizado como instrumento para a coleta dos dados o Formulário 1. O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, sob o cadastro de número 202/01.

### RESULTADOS

A tabela 1 mostra os medicamentos prescritos e o respectivo número de puérperas que os receberam durante a internação e a tabela 2 os respectivos grupos terapêuticos. Verificou-se que os grupos farmacológicos mais prescritos foram os analgésicos não narcóticos e antipiréticos

e os antimicrobianos (15,15%). Ainda, não houve correlação entre a idade das puérperas e o número de medicamentos distintos prescritos.

**Tabela 1.** Incidência de medicamentos prescritos para puérperas admitidas no Alojamento Conjunto do HU-USP no período de 28/09/2001 a 03/12/20001

Fármaco prescrito	*N
Ocitocina	94
Diclofenaco	74
dipirona sódica, prometazina e adifenina	65
Dipirona	47
cefalotina sódica	37
cloridrato de metoclopramida	28
n-butil brometo de escopolamina e dipirona sódica	23
Dimeticona	18
Cefazolina	17
n-butil brometo de escopolamina	16
Cefalexina	12
Petidina	9
sulfato ferroso	8
Levomepromazina	6
vacina anti-rh	5
ácido fólico	4
Cetoprofeno	4
óleo mineral, fenolftaleína e ágar-ágar	4
Fluoxetina	3
maleato de dexclorfeniramina	3
bacitracina e neomicina (tópico)	2
Diazepam	2
hidróxido de alumínio	2
dimeticona, hidróxido de alumínio e hidróxido de magnésio	2
supositório de glicerina	2
valerato de betametasona (tópico)	2
clotrimazol (tópico)	1
dexpantenol (tópico)	1
dimenidrinato, cloridrato de piridoxina	1
Metronidazol	1
nistatina (tópico)	1
Paracetamol	1
Tramadol	1

\* Número total de puérperas que receberam pelo menos uma dose do medicamento

**Tabela 2.** Grupos terapêuticos prescritos a puérperas admitidas no Alojamento Conjunto do HU-USP no período de 28/09/2001 a 03/12/2001

Grupo Terapêutico	Frequência relativa
Analgésicos e antipiréticos	15,15%
Antibacterianos	15,15%
Antiácidos e fármacos que tratam de flatulência	9,09%
Antiespasmódicos, agentes colinérgicos e agentes propulsivos	9,09%
Antiinflamatórios e anti reumáticos	6,06%
Anti-histamínicos	6,06%
Corticosteróides	6,06%
Laxativos	6,06%
Preparações antianêmicas	6,06%
Psicolépticos	6,06%
Antifúngicos	3,03%
Antiprotzoários	3,03%
Cicatrizantes	3,03%
Hormônios	3,03%
Imunoglobulinas	3,03%
Psicoanalépticos	3,03%

## DISCUSSÃO

Em um estudo conduzido na Noruega revelou que 90% das mães receberam medicamentos na maternidade, entre eles hipnóticos (86%) e analgésicos (65-95%) (Golding, 1997). No presente estudo, analisando as prescrições médicas de puérperas, 100% das mães receberam algum medicamento na maternidade, sendo os analgésicos e antipiréticos (15,15%) e antibacterianos (15,15%) as principais classes farmacológicas prescritas. O medicamento mais prescrito foi a ocitocina, sendo que a Secretaria de Políticas da Saúde e a OMS sugerem uso criterioso deste fármaco na amamentação, pois a administração exagerada pode levar a dependência do reflexo desta substância na mãe (Ministério da Saúde, 2000). Entretanto, estas mulheres recebem esta medicação como indutor de parto e recebem somente no centro obstétrico e na maternidade e cuja meia-vida de eliminação é de 1-5 minutos (Lacy, 2003).

A maioria dos antiinflamatórios atinge baixas concentrações no leite materno por serem ácidos fracos (Ministério da Saúde, 2000; Turkoski et al., 1998). O antiinflamatório diclofenaco, recebido por 74% das puérperas, foi considerado compatível pela Secretaria de Políticas da

Saúde e por Rubin (1996), por ter meia-vida de eliminação curta e os metabólitos serem inertes. Contudo, é contra-indicado por Turkoski et al. (1998) por ser excretado no leite.

Em geral, os analgésicos encontram-se no grupo de substâncias que entram em contato com o lactente, porém em concentrações baixas. Entretanto, há poucos trabalhos publicados sobre esta classe terapêutica. O paracetamol seria a substância com melhor documentação quanto a segurança durante a lactação (Rubin, 1996; Hagg & Spigset, 2000). Para a maioria dos analgésicos opiáceos, deve-se evitar doses repetidas pelo provável acúmulo no bebê e, conseqüentemente, o aparecimento de episódios de apnéia, bradicardia ou cianose (Ministério da Saúde, 2000). Outro aspecto, seria a utilização da dipirona, administrado para 65% das puerpéras, cuja segurança tem sido questionada, embora considerada compatível com a lactação pela Secretaria de Políticas de Saúde do Brasil (Ministério da Saúde, 2000; Arrais et al., 1997).

Com relação aos antibióticos, sabe-se que podem alterar a flora intestinal do lactente, causando monilíase e diarreia, ou ainda, prejudicar a interpretação de material de cultura do lactente. Em alguns casos podem provocar reações alérgicas como *rash* cutâneo. As cefalosporinas, aqui prescritas como cefazolina, cefalotina e cefalexina, são pouco excretadas no leite, devido à alta ligação com proteínas plasmáticas maternas e representam pouco risco para o lactente (Ministério da Saúde, 2000; Turkoski et al., 1998).

Há pouca informação quanto ao uso de antiespasmódicos, mas a atropina e a escopolamina, embora compatíveis, preconiza-se a observação do lactente quanto ao aparecimento de constipação, taquicardia, elevação da temperatura, distúrbios do sistema nervoso central e retenção urinária (Ministério da Saúde, 2000; Lacy et al., 2003). Os antiácidos, hidróxido de alumínio e de magnésio, são considerados compatíveis pela Secretaria de Políticas da Saúde e pela OMS.

A avaliação do uso de medicamentos realizada em centros de saúde e hospitais tem como um de seus principais objetivos garantir a escolha pelos prescritores de terapias eficazes, sem prejuízo para o paciente, constituindo uma das prioridades de um Serviço de Farmácia Hospitalar (Passianoto et al., 1998). O uso de medicamentos durante a lactação merece relevância, pois vários fármacos são secretados no leite materno e, apesar de na maioria dos casos esta dose não ultrapassar 2% da quantidade administrada à lactante, esta dose pode ser prejudicial ao lactente (Ministério da Saúde, 2000; Golding, 1997). Desta forma os resultados permitem concluir que os medicamentos prescritos na instituição em estudo foram compatíveis com a lactação. Entretanto, futuros estudos devem ser conduzidos para que seja avaliado o perfil de auto medicação destas lactantes.

## AGRADECIMENTOS

Ao Hospital Universitário e ao Serviço de Farmácia da Universidade de São Paulo, pelo apoio nesta pesquisa e às enfermeiras do Alojamento do Conjunto do Hospital Universitário da USP Alda Valéria Neves Soares e Atsuko Sato. Apoio financeiro Bolsa Trabalho COSEAS/USP.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Committee on drugs. The transfer of drugs and others chemicals into human milk. *Pediatrics*, v. 108, n. 3, p. 776-789, 2001.
- ARRAIS, P. S. D.; COELHO, H. L. L.; BATISTA, M. C. D.; CARVALHO, M. L.; RIGHI, R. E.; ARNAU, J. M. Perfil da automedicação no Brasil. *Rev. de Saúde Pública*, v.31, p.71-7, 1997.
- CLARK, S.L.; FLINT PORTER, T.; WEST, F.G. Coumarin derivatives and breast-feeding. *Obstetrics and Gynecology*, v.95, n.6, p.938-940, 2000.
- DÍAZ, M. M. Fármacos y lactância materna: lo permitido y lo prohibido. *Pediatr.*, v.13, p.246-253, 1997.
- DOHAN, O.; DE LA VIEJA, A.; CARRASCO, N. Molecular study of the sodium-iodide symporter (NIS): a new field in thyroidology. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, v.11, n.3, p.99-105, 2000.
- GARCIA-MONTRONE, V.; ROSE, J.C. Uma experiência educacional de incentivo ao aleitamento materno e estimulação do bebê, para mães de nível sócio-econômico baixo: estudo preliminar. *Cad. Saúde Pública*, v. 12, p. 61- 68, 1996.
- GOLDING, J. Unnatural constituents of breast milk- medications, lifestyle, pollutants, viruses. *Early Human Development*, v.49, supl. S29-S43, 1997.
- HAGG, S., SPIGSET, O. Analgesics and breast-feeding: safety considerations. *Paediatr-drugs*; v.2:, p.223-238, 2000.
- ITO, S.; ALCORN, J. Xenobiotics transporter expression and function in the human mammary gland. *Advanced Drug Delivery Reviews*, v.55, n.5, p.653-665, 2003.
- KUSTRIN, S. A.; TUCKER, I. G.; ZECEVIC, M.; ZIVANOVIC, L. J. Prediction of drug transfer into human milk from theoretically derived descriptors. *Analytica Chemica Acta*, v.418, p.181-195, 2000.
- LACY, C. F.; ARMSTRONG, L. L.; GOLDMAN, M. P.; LANCE, L. L. *Drug information handbook*. 6.ed. Hudson: LexiComp; 2003. 2029p.
- LIPSCOMB, K.; NOVY, M.J. The Normal puerperium. In: DECHERNEY, A.H.; NATHAN, L, eds. *Current obstetrics and gynecologic diagnostics and treatment*. 9.ed. Cidade: publi. 2003. p.234-260.
- LOEBSTEIN, R.; LALKIN, A.; KOREN, G. Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance. *Clinical Pharmacokinetics*, v.33, n.5, p.328-343, 1997.

- MACNAMARA, P. J.; MEECE, J. A.; PAXTON, E. Active transport of cimetidine and ranitidine into the milk of Sprague-Dawley rats. *Journal of Pharmacology Experimental and Therapeutics*, v.277, n.3, p.1615-1621, 1996.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Secretaria de Políticas da Saúde. Área de Saúde da Criança. *Amamentação e uso de drogas*, 2000. 71p.
- PASSIANOTO, M. M.; VILA, R. R. I. S. M.; STORPIRTIS, S.; JUNIOR, F. Estudo de utilização de antimicrobianos de uso restrito no Hospital Universitário da Universidade de São Paulo empregando doses diárias definidas. *Rev. Med HU-USP*, v.8, p.5-12, 1998.
- RUBIN, P. *Como prescrever drogas na gravidez*. 2.ed. São Paulo (Santos editora), 1996. 155p.
- SOUSA, A. B. *Avaliação dos efeitos tóxicos do cianeto e do tiocianato no período perinatal. Estudo em ratos*. São Paulo, 2004. 224p. Dissertação de doutorado em Ciências – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- SPITZWEG, C.; JOBA, W.; EISENMENGER, W.; HEUFELDER, A. E. Analysis of human sodium iodide symporter gene expression in extra-thyroidal tissues and cloning of its complementary deoxyribonucleic acids from salivary gland, mammary gland, and gastric mucous. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, v.83, n.5, p.1746-1751, 1998.
- TURKOSKI, B.B.; LANCE, B.R.; JANOSKI, J.E. *Drug information handbook for nursing*. Hudson: Lexi-comp, 1998. 1570p.