

O LEITE MATERNO E OS FÁRMACOS QUE ATUAM NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: POSSÍVEIS EFEITOS NO LACTENTE

BREAST MILK AND DRUGS THAT ACT IN THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM: POSSIBLE EFFECTS ON THE INFANT

ALLONSON RODRIGUES VIEIRA REIS SÁ^{1*}, ANA LUISA DE ALBERGARIA LIMA OLIVEIRA¹, CARINA PEIXOTO¹, CÉSAR AUGUSTO¹, KARINE SARDINHA¹, PATRICIA SILVA ALVES¹, PATRÍCIA MAIA²

1. Acadêmico do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade de Minas / FAMINAS-BH; 2. BSc; MSc; PhD; Pós-Doutorado; Núcleo de Neurociências, UFMG King's College London. Docente do Curso de Graduação em Medicina da Faculdade de Minas / FAMINAS-BH.

* Rua das Tangerinas, Vila Clóris, 631, apartamento 1102, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 31744-108. allonsonreis@hotmail.com

Recebido em 20/05/2016. Aceito para publicação em 19/07/2016

RESUMO

Diversas pesquisas relataram que o desmame precoce ocorre devido a problemas relacionados aos riscos de exposição dos lactentes a medicação materna. No período puerperal, a taxa de depressão aumenta nas mulheres, o que pode elevar em cerca de 20,2% o uso de fármacos que atuam no sistema nervoso central¹. O presente artigo relaciona a passagem de fármacos pelo leite-materno e a farmacocinética dos lactentes. Ademais, aborda algumas classes de remédios como os antipsicóticos que podem ocasionar à criança delírios e alucinações e os anticonvulsivantes que podem ocasionar sonolência, cefaléia. Relatamos a mudança que a *Food and Drug Administration* estipulou em relação à bula dos remédios comercializados nos EUA, pois, a nova medida demonstra a necessidade de informar os efeitos adversos ocasionados pela ingestão de fármacos através do leite materno e seus possíveis efeitos adversos para o lactente. Portanto, novas pesquisas devem ser realizadas para estudar a relação do fármaco com o leite materno e efeitos adversos para o recém-nascido, principalmente em drogas que já estão no mercado e que ainda não tiveram nenhum estudo em seres humanos. Como base referencial utilizou-se de artigos na língua inglesa e portuguesa, além de livros e sites relacionados ao tema.

PALAVRAS-CHAVE: Lactentes, amamentação, ansiolíticos, antipsicóticos, antiepiléticos.

ABSTRACT

Tracheostomy several studies report that early weaning occurs due to problems related to risk exposure of infants to maternal medication. In the puerperal period, the rate of depression increases in women, which may increase by about 20.2% the use of drugs that act on the central nervous system¹. This article relates the passage of drugs by the mother's milk to the pharmacokinetics of infants. Moreover, covers some drug classes as antipsychotics that can cause delusions and hallucinations in children and anticonvulsants that can cause drowsiness, headache. We report the change that the Food and Drug Administration stipulated in relation to the label of the drugs commercialized in

the United States, since the new measure demonstrates the need to inform the adverse effects caused by the ingestion of drugs through breast milk and their possible adverse effects on the infant. Therefore, further research should be conducted to study the drug compared with breast milk and adverse effects on the newborn, especially in drugs that are already on the market that have not yet been any studies in humans. As bibliographic reference was used articles, as well as books and websites related to the topic.

KEYWORDS: Infants, breast-feeding, anxiolytics, antipsychotic, antiepileptic.

1. INTRODUÇÃO

O leite materno é o principal alimento nutricional para o recém-nascido, sendo constituído de vitaminas e minerais. É importante para o fortalecimento do sistema imunológico da criança, prevenindo doenças como diarreias, alergias, dentre outras. Durante o processo de lactação, é frequente o uso de fármacos pelas mães, o que pode resultar em efeitos adversos no lactente. De fato, grande parte das drogas passam para o leite materno, podendo ou não ser absorvidas através do trato gastrointestinal do bebê².

Assim, a ingestão de fármacos através do leite materno para o lactente, cujo o peristaltismo é irregular e lento, pode tornar-se tóxico para o organismo, ocasionando determinados efeitos adversos, como a sedação, haja vista a passagem desses medicamentos pela barreira hematoencefálica. O sistema nervoso de um recém-nascido não se encontra completamente desenvolvido, desse modo, os remédios que são ingeridos através do leite materno podem penetrar a barreira hematoencefálica³.

A barreira hematoencefálica é composta por células endoteliais que revestem o sistema vascular e cerebral, fazendo com que ocorra a manutenção da homeostase de

neurônios e células gliais, bloqueando o acesso de substâncias tóxicas. Porém, existem determinadas partes do cérebro que essa barreira é menos proeminente como no hipotálamo, a eminência mediana, a área postrema, a glândula pineal, o órgão subforiceal e o órgão subcomissural, que facilitam a passagem de certas substâncias⁴.

Existem pequenas fenestrações que permitem a passagem de pequenas substâncias e substâncias lipossolúveis chegarem até o cérebro. As transposições desses remédios também ocorrem através de transportadores ou por difusão. A lipossolubilidade das formas não ionizadas e livre de um fármaco corresponde a um fator importante de sua captação pelo cérebro, pois isto facilita a passagem através da barreira hematoencefálica⁴. Outros fatores podem facilitar a passagem pela barreira como o fato dos fármacos se difundirem transcelularmente e penetrarem as membranas basal e luminal do endotélio⁴.

Em função da diversidade e heterogeneidade de efeitos adversos que os fármacos ingeridos pelas mães podem causar no lactente, a prescrição dos mesmos para pacientes nessa condição deve ser feita com cautela e apenas se estritamente necessária. Assim, esse artigo tem como intuito descrever os principais grupos de fármacos usados por pacientes durante a amamentação e seus possíveis efeitos no lactente.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente artigo consiste em uma revisão de literatura, no qual foram utilizados catorze artigos retirados do PubMed, Medline, Google Acadêmico e SciELO, com os seguintes termos pesquisados: lactente, fármacos, efeitos adversos, benzodiazepínicos, ansiolíticos, antipsicóticos, antiepiléticos e amamentação, sendo que os artigos estudados correspondem ao ano de 2010 à 2015 sendo de língua inglesa e portuguesa. Também foram realizadas pesquisas em três livros, língua correspondente ao inglês e ao português, uma cartilha do Ministério da Saúde e sites relacionados ao tema.

3. RESULTADOS

Novas regras da *Food And Drug Administration*

A *Food and Drug Administration*, no ano de 2015, estipulou novas regras para substituir a antiga seção "mães que amamentam". A partir de junho foi estipulado que todos os medicamentos serão obrigados a ter uma seção "Aleitamento" com o intuito de proporcionar às profissionais informações valiosas sobre a segurança desse medicamento na amamentação desse modo, irá incluir informações sobre a quantidade de um fármaco que é excretada no leite materno e o consumo da droga pelo bebê, bem como os efeitos observados no lactente. Com isso, o provedor terá as informações necessárias para reduzir ou evitar a exposição do bebê, a determinadas

substâncias, no rotulo "Considerações Clínicas". A nova regra tenta abordar preocupações atuais, fornecendo resumos narrativos do risco representado pelo uso de drogas durante a gravidez, lactação. O novo formato deve incluir três seções: gravidez, lactação, e uma nova seção em homens e mulheres de potencial reprodutivo, portanto essa se mostra diferente das seções anteriores que incluíam informações sobre a gravidez, trabalho de parto, e mães que amamentam. Além disso, cada seção inclui um resumo detalhado de riscos, considerações clínicas, e seção de dados relevantes. A maior mudança, no entanto, será a eliminação progressiva do sistema de categoria. Novos medicamentos aprovados depois de junho de 2015 deixam de ter uma categoria de segurança, e além disso todos os medicamentos aprovados após 30 de Junho, 2001, terão 3 anos para apresentar informações atualizadas na rotulagem⁵.

Transferência do Fármaco para o leite materno

Os fármacos podem sair da concentração plasmática do sangue para o leite materno, atravessando a membrana basal das células alveolares do tecido mamário devido a um gradiente de concentração. Essas drogas conseguem adentrar ao leite materno através da difusão e por meio da ligação à proteínas carreadoras⁶.

A presença de medicamentos no leite materno pode ser influenciada por vários aspectos, que devem ser observados pelo médico no momento da prescrição como deficiências nutricionais ou disfunções hepato-renais, via de administração do fármaco, tempo de duração no organismo. Ademais, medicamentos com baixo peso molecular, baixa afinidade a proteínas plasmáticas e bases fracas atingem mais facilmente o compartimento lácteo, assim como os fármacos lipossolúveis que por terem maior afinidade a barreira lipoproteica, conseguem penetrar em maior quantidade no leite materno o que pode ocasionar efeitos adversos para o lactente⁶.

Classificação quanto aos fármacos durante a amamentação

De acordo com Ministério da Saúde, os fármacos podem ser classificados de acordo com o risco para o lactente em:

- **USO COMPATÍVEL COM A AMAMENTAÇÃO:** desta categoria fazem parte os fármacos cujo uso é potencialmente seguro durante a lactação, haja vista não haver relatos de efeitos farmacológicos significativos para o lactente⁷.

- **USO CRITERIOSO DURANTE A AMAMENTAÇÃO:** nesta categoria estão os medicamentos cujo uso no período da lactação depende da avaliação do risco/benefício. Quando utilizados, exigem observação clínica e/ou laboratorial do lactente, devendo ser utilizados durante o menor tempo e na menor dose possível. Novos medicamentos cuja segurança durante a amamentação ainda não

foi devidamente documentada encontram-se nesta categoria⁷.

• **USO CONTRAINDICADO DURANTE A AMAMENTAÇÃO:** esta categoria compreende as drogas que exigem a interrupção da amamentação, pelas evidências ou risco significativo de efeitos colaterais importantes no lactente⁷.

Estimativa da Passagem do fármaco pelo leite materno

A presença do fármaco no leite materno pode ser estimada de forma quantitativa, utilizando a dose relativa no lactente e a razão com o leite materno. Essas fórmulas são mais utilizadas quando as mães fazem uso de fármacos por longos períodos de tempo ou dependendo da concentração do remédio a ser ministrado no período de amamentação⁷.

$$D_{re} = \frac{D_a \cdot d_{nl}}{D_m \cdot (m/k/d)} \cdot 100\%$$

O resultado deve ser menor que 10% para que o remédio seja considerado seguro, caso esse valor ultrapasse 25% considera-se risco elevado para o lactente⁷.

$$R_{\text{leite}} = \frac{C_{\text{pl}}}{C_{\text{pl}} \cdot \frac{d_{fár}}{n_{pl}}}$$

Esta fórmula estipula a quantidade do fármaco transferido para o leite. Caso o resultado seja igual a quatro, por exemplo, significa que a concentração do fármaco no leite é quatro vezes maior que a concentração plasmática⁷.

Antipsicóticos

Os antipsicóticos são utilizados em diversas doenças que afetam o Sistema Nervoso Central (SNC). O termo antipsicóticos denota a “capacidade desses fármacos de aliviar a desorganização do processo mental”. Essa classe de fármacos pode ser dividida em atípicos, que agem como antagonistas de alta afinidade pelos receptores 5HT₂ e, também pelos receptores D₄, e típicos, que possuem a capacidade de bloquear a neurotransmissão dopaminérgica do SNC nos receptores D₂⁸.

Antipsicóticos de primeira geração tem passagem de aproximadamente 1% pelo leite materno, não causando efeitos adversos tóxicos para o lactante. Sendo assim, foram estudados dez relatórios com 28 recém-nascidos expostos a agentes antipsicóticos, não ocorrendo efeitos adversos. Antipsicóticos de segunda geração alcançaram níveis baixos no plasma infantil, sugerindo que estes agentes podem ser seguros⁹.

A olanzapina é utilizada no tratamento agudo e de manutenção da esquizofrenia e de outros transtornos mentais onde sintomas positivos (ex.: delírios) e os sintomas negativos (ex.: isolamento emocional) estejam acentuados,

sendo bem absorvida pelo organismo com concentração plasmática máxima de 5 a 8 horas após administração, até 93% de ligação a proteína plasmática, metabolismo de primeira passagem, pelo fígado, excreção com cerca de 57% pela urina¹⁰.

Esse fármaco pode causar convulsões, discinesia tardia, síndrome neuroléptica maligna, hipotensão ortostática. Segundos dados do Ministério da Saúde seu uso é compatível com a amamentação⁷.

Em um relato de caso, foram estudadas 102 mães que faziam uso da olanzapina durante a amamentação. O medicamento foi usado por 13 meses, com dosagem de 20mg/ dia, com estimativa de passagem da droga pelo leite de 1,8% da dosagem do fármaco. De acordo com o estudo, 82% das mães não notaram qualquer efeito adverso em seus filhos, 15,6 % notaram irritabilidade, 3,9% tremor e 2% insônia¹¹.

O fármaco asenapina (Saphris), é utilizado no tratamento de esquizofrenia, mania, psicose, e transtornos bipolares. Essa droga possui ação entre 30 minutos à uma hora e meia após ser administrada de forma sublingual sendo que seus efeitos adversos mais comuns foram dormência temporária na língua, sonolência e náuseas, entretanto, apresentou poucos efeitos extrapiramidais e ganho de peso¹².

Anticonvulsivantes

Os anticonvulsivantes são medicamentos de uso contínuo não podendo se abster durante a amamentação. Estudos demonstraram a presença de 5% da dose de alguns anticonvulsivantes no leite materno que podem causar efeitos adversos como, padrões de sono alterados, má alimentação e inadequada sucção do seio materno².

A farmacodinâmica desse grupo de drogas pode ser dividida da seguinte maneira, “fármacos que aumentam a inibição pelos canais de sódio, inibidores de canais de cálcio; que aumentam a inibição mediada pelo GABA e inibidores dos receptores de glutamato”⁸.

A zonisamida é utilizada para o tratamento dos tipos parciais de epilepsia, porém com relatos de efeitos adversos como a sonolência. Esse fármaco demonstra baixa ligação à proteína plasmática (de 40% a 50%), metabolizado pela enzima CYP3A4. Sua comercialização nos Estados Unidos iniciou-se no ano 2000, sendo que em 2005 foi aprovada a comercialização na União Europeia. Entretanto, estudos comprovaram sua passagem para o leite materno, devido à prolongada meia vida de 63 horas, a amamentação só poderá ocorrer um mês após o final da sua terapêutica¹³.

Em um estudo feito com quatro mães que faziam uso de 100mg/dia de zonisamida, constatou que sua concentração no leite materno variou de 20-40% da dose do fármaco. Em outro estudo, uma mãe tomando zonisamida (dose não especificada) no período da amamentação, obteve uma concentração no soro de 3,6 mg/L após 9 dias

do parto, o recém-nascido apresentava elevada sonolência. Constatou-se que doses de até 400 mg/dia produzem níveis elevados (30% dose remédio) no leite e no soro infantil¹⁴.

De acordo com o Ministério da Saúde o uso desse fármaco é contraindicado durante a amamentação, com doses elevadas no lactente (33%). Em pacientes pediátricos há relatos de sonolência, vertigem, cefaleia, náusea, anorexia, agitação, diplopia, dor torácica, parestesia, leucopenia, perda de peso, psicose, hipertermia⁷.

O fármaco lamotrigina, absorção oral, apresenta biodisponibilidade de 98%, com ação entre 1 a 3 horas e 55% de ligação à proteína plasmática. A metabolização ocorre por via hepática, pela a enzima UGT1A-4¹⁵. De acordo com o Ministério da Saúde, esse fármaco deve ser usado de forma criteriosa durante a amamentação⁷. Ademais, houve relatos de que lamotrigina passa para o leite materno em concentrações variáveis, resultando na presença de até 50% da dose do medicamento utilizado pelas mães nos bebês o que pode levar à irritação, exantema, letargia¹⁶.

Um estudo feito com 30 lactantes e seus bebês relatou uma razão média de leite/plasma de 41,3. Foi observado também que as concentrações mais elevadas de lamotrigina no leite materno ocorreram após 4 horas da administração do medicamento pela mãe. Comparando as concentrações plasmáticas maternas com as dos recém-nascidos eram 18,3%. Quase todas as crianças apresentaram trombocitose suave na amostragem do soro¹⁷.

Benzodiazepínicos

A classe dos benzodiazepínicos (BZD) possui alta afinidade e seletividade a um único sítio dos receptores GABA_A, atuando como moduladores alostéricos positivos, potencializando a regulação dos canais na presença de GABA⁸.

Os BZD são compatíveis com a amamentação e o risco de efeitos adversos são baixos. A literatura sobre a excreção destas drogas demonstra cerca de 1% de oxazepam e até 8% de Alprazolam encontrados no leite materno³. Os fármacos Lorazepam, Clonazepam, correspondem às drogas mais utilizadas, com uma taxa de 52%, 18% respectivamente, entre as nutrízes devido a seus efeitos benéficos de suprir os sintomas da depressão¹⁸.

O clonazepam, fármaco utilizado como relaxante, tranquilizante, crises epiléticas, tratamento do humor, possui absorção rápida, sendo que sua concentração plasmática máxima é alcançada em torno de 14 horas, e sua biodisponibilidade absoluta é 90%. Pode causar certos efeitos adversos como sonolência diurna, fadiga, ataxia, vertigem. A ligação às proteínas plasmáticas corresponde entre à 82% e 86%. Os citocromos P-450 da família 3A desempenham importante papel no metabolismo desse fármaco e sua eliminação ocorre principalmente pela urina¹⁹.

Segundo dados do Ministério da Saúde seu uso deve ser criterioso durante a amamentação, pois esse fármaco é excretado no leite materno. Estudos, porém, mostraram baixa incidência de toxicidade em crianças amamentadas, podendo causar apneia, cianose, hipotonia, sedação⁷.

De acordo com estudo, 174 de 1560 relatórios, o clonazepam foi relatado por causar reações adversas em lactentes, sendo um dos fármacos que apresentava reações adversas graves, principalmente sedação. No estudo, uma mãe ao fazer uso do clonazepam, 2 mg, duas vezes por dia, teve suas medições do fármaco no leite nos dias 2 a 4 do pós-parto, sendo que o nível mais elevado de leite foi de 10,7 mcg / L após 4 horas da dose. Os autores calcularam que um bebê amamentado exclusivamente do leite materno iria receber cerca de 2,5% da dose materna do fármaco, o que poderia acarretar efeitos adversos como hipotonia, sonolência e apneia²⁰.

O fármaco lorazepam possui biodisponibilidade, após administração oral, correspondente a mais de 90% em indivíduos saudáveis, sendo que a concentração plasmática máxima ocorre aproximadamente 2 horas após a administração oral. A taxa de ligação do lorazepam a proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 92%, sendo que sua eliminação ocorre em média a 88% na urina e 7% nas fezes²¹.

Antidepressivos

Os fármacos antidepressivos (ADTs), em nível pré-sináptico, bloqueiam a recaptura de noradrenalina e serotonina e em menor quantidade de dopamina. (DALE, 2007). A maioria dos antidepressivos são usados para tratamento do humor, sendo excretados em baixa concentrações no leite materno, como por exemplo a sertralina que corresponde a 0,5% da dose excretada no leite materno, outros podendo chegar à 10% como a fluoxetina²².

O fármaco agomelatina, comercializado no Brasil desde de 2010, atua nos receptores melatoninérgicos MT1 e MT2, sendo utilizado no tratamento dos transtornos depressivos. No leite materno, esse fármaco foi investigado em uma paciente que sofria de depressão pós-parto. Nos três primeiros dias a paciente fazia uso de 25 mg de agomelatina, sendo coletadas amostras do leite materno dentro de um prazo de tempo de 10 minutos antes (T1), e 30 (T2), 60 (T3), 90 (T4), 120 (T5) e 240 (T6) minutos após a dosagem. Em todas as amostras a dosagem do fármaco eram inferiores ao limite de detecção. Não houve vestígio residual do fármaco 4 horas após a sua administração, sugerindo que a interrupção da amamentação durante o tratamento com agomelatina não é necessária²³.

A comercialização da Duloxetina iniciou-se no Brasil em 2006 e, desde que foi comercializado pela primeira vez em 2004, mais de 45 milhões de pacientes receberam esse fármaco²⁴. Essa droga é um inibidor potente e balanceador da recaptura da serotonina e da noradrenalina,

sua ação consiste em combater a depressão maior, podendo causar efeitos adversos como fadiga, cansaço, boca seca e tontura. (ANIVSA, 2013)²⁵. Segundo o Ministério da Saúde, esse fármaco deve ser usado de forma criteriosa durante a amamentação⁷.

Realizou-se uma pesquisa com seis mulheres que se encontravam amamentando e estavam sobre o uso de duloxetina com uma dosagem de 40 mg a cada 12 horas por 3 dias. As amostras de leite de ambas as mamas foram obtidos antes e após 1, 2, 3, 6, 9 e 12 horas, sendo que os níveis de pico de duloxetina no leite materno ocorreu a uma média de 6 horas após a dose do fármaco. A quantidade de duloxetina no leite materno excretada foi de aproximadamente 7,4 mcg/L da dose do fármaco, se o benefício for considerado superior ao risco, não é necessário ajuste da dose. Não foi observado qualquer risco para o lactente, entretanto devem ser observados estados de sonolência exacerbado e irritabilidade¹⁸.

A fluoxetina quando ingerido por via oral apresenta concentrações máximas no plasma cerca de 6 a 8 horas após o uso, sendo que cerca de 94,5% liga-se à proteínas plasmáticas e sua meia vida é de 2 à 3 dias. Sua metabolização ocorre principalmente no fígado, sendo metabolizada em norfluoxetina (meia vida plasmática em torno de 7 à 9 dias), metabólito ativo. Esse fármaco é excretado principalmente pelos rins, sendo identificados 65% na urina e 15% nas fezes. De acordo com o Ministério da Saúde, a fluoxetina é compatível com a amamentação. (Drugs.com, Internet, Fluoxetine use while Breastfeeding, 2015)²⁵.

4. RESULTADOS

Contudo, uma pesquisa realizada com ratos no pós-parto, durante seis semanas, com 2,5 mg/dia do fármaco por 10 dias, encontrou cerca de 3,8% da dose no leite. No estudo, foi observada redução no crescimento, irritabilidade e falta de apetite, em 25% das crias. Em seres humanos não se sabe a possibilidade desse fármaco ser excretado no leite materno, desse modo, deve ser evitado seu uso nos períodos de lactação²⁷.

Define-se que o lorazepam é excretado no leite materno em concentrações baixas, sendo sua utilização com intuito de aliviar os sintomas da ansiedade e depressão, podendo causar efeitos adversos tais como sedação, cansaço, tontura. De acordo com o estudo realizado pela Academia Americana de Pediatria, quatro mulheres que tinham recebido 3,5 mg por via oral de lorazepam após 4 horas da dosagem do fármaco apresentaram no leite materno uma concentração de 2,5% da dose do fármaco, sendo que após as primeiras 48 horas não foi observado secreção do remédio. A Academia Americana de Pediatria considera os efeitos do lorazepam no lactente desconhecidos, mas eles podem ser motivo de preocupação se a exposição for prolongada²⁸.

No relato de caso de uma mãe que tinha 11 semanas de

pós-parto e utilizava uma dose diária de 20 mg de fluoxetina, foi estimado que o bebê receberia uma dose de 3,3% de fluoxetina que estariam sendo passadas pelo leite materno. Com 3 dias de idade o lactente apresentava dificuldade de despertar, apresentava gemidos e grunhindo. Embora a criança tenha sido exposta no útero e foi um pouco sonolento durante os 2 primeiros dias de vida, os sintomas pioraram após entrar em contato com o leite da mãe, demonstrando um efeito adverso do fármaco²⁹.

5. DISCUSSÃO

Os efeitos dos fármacos sobre o lactente são maiores em recém-nascidos menores de dois meses e são mais raros de ocorrer em maiores de seis meses³⁰. Determinados fatores devem ser pesquisados, pois a absorção dos fármacos nos recém-nascidos ocorre de forma mais rápida, devido ao fato do sistema enzimático envolvido no metabolismo das drogas amadurecer gradualmente no decorrer das primeiras duas semanas de vida⁸, desse modo, as drogas ficam mais tempo no organismo do recém-nascido sem serem metabolizadas. Outro fato, é que a barreira hematoencefálica é imatura em recém-nascidos e lactentes jovens, havendo aumento da passagem de fármacos lipossolúveis; ademais, em relação ao ácido gástrico, seu aumento é gradativo após o nascimento. O metabolismo da maioria dos fármacos ocorre no fígado com a participação do citocromo P450, o qual lactentes apresentam em menor quantidade, corresponde a 50-70% do valor em relação ao adulto, o que leva à maior biodisponibilidade das drogas⁸. Por outro aspecto, a eliminação renal ocorre de modo que a taxa de filtração glomerular é mais baixa nos recém-nascidos (30-40% do que observados no adulto). No final da terceira semana, a filtração glomerular corresponde a 50-60% do valor observado no adulto, em 6-12 meses atinge os valores do adulto, favorecendo a eliminação dos fármacos. O volume de leite ingerido também influencia, pois lactentes que mamam mais estão mais expostos às drogas maternas que aqueles que mamam menos e com um volume menor⁶.

6. CONCLUSÃO

O leite materno é o alimento mais indicado para o neonato, entretanto, existem alguns fatores que podem levar a uma preocupação ao amamentar, entre eles está a utilização de fármacos pela mãe, pois a maioria dos medicamentos transpõe-se para o leite podendo ser encontrados no plasma do infante, o que pode então causar efeitos adversos à saúde do bebê. Fármacos que atuam como psicofármacos enquadram na categoria de remédios mais utilizados na fase puerperal, sendo que os efeitos para o lactente que ingere dosagens desse medicamento junto ao

leite materno ainda são poucas conhecidas. Pesquisas referentes ao tema devem ser abordadas com o intuito de lucidar as lacunas encontradas pelos profissionais de saúde que muitas vezes não sabem como lidar com a situação de uma mãe que esteja amamentando e o manuseio na prescrição dos remédios. Ademais, devemos ter o cuidado com fármacos que se encontram no mercado e que não demonstram estudos comprobatórios sobre a real dosagem da passagem desses remédios junto ao leite materno e seus possíveis efeitos adversos em um recém-nascido que ainda não se encontra com seu sistema completamente formado.

REFERÊNCIAS

- [01] Byatt, Nancy; Deligiannidis, Kristina M., Freeman, Marlene P. *Antidepressant Use in Pregnancy: A Critical Review Focused on Risks and Controversies*, National Institute of Health, v. 127, p. 94-114, maio de 2014.
- [02] Ito, Shinya. *Chronic illness and the breastfeeding mother*, Motherisk, The Hospital for Sick Children, Toronto, v.54, p. 13, maio de 2014.
- [03] Chow, Cheuk Kiu; Gideon, Koren. *Sedating drugs and breastfeeding*, Can Fam Physician, v.61, p. 241-243, março de 2015.
- [04] Brunton, Laurence L.; Hilal, Dandan; Artmed, Randa *Manual de Farmacologia e Terapêutica de Goodman & Gilman*, Mc Graw Hill, 2ª edição, 2015.
- [05] Mosley, Juan F.; Smith, Lillian L.; Dezan, Megan D. *An overview of upcoming changes in pregnancy and lactation labeling information*, Pharm Pract (Granada), v.13, p.605, junho 2015.
- [06] Hotham, Neil; Hotham, Elizabeth. *Drugs in Breastfeeding*, Australian Prescriber, v.38, n.5, p.156-159, outubro de 2015.
- [07] Amamentação e uso de medicamentos e outras substâncias, 2010, Ministério da Saúde. <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/amamentacao_uso_medicamentos_2ed.pdf>, data de acesso 01 de outubro de 2015.
- [08] Golan, David E; Tashjian, Armen H; Armstrong, Ehrin J. Armsdtrong, April W. *Princípios da Farmacologia*, Guanabara, 3ª edição, 2014.
- [09] Babu, Girish N.; Desai, Geeth; Chandra, Prabha S. *Antipsychotics in pregnancy and lactation*, Indian J Psychiatry, v.57, p. 11, julho de 2015
- [10] Ballone, Gj, Ortolani IV - *Antipsicóticos Atípicos*. Disponível em <www.psiqweb.med.br> data de acesso 24 de outubro de 2015.
- [11] Brunner, Elizabeth; Falk, Deborah M.; Jones, Megan; Dey, Debashish K.; Shatapathy, Chetan Chinmaya. *Olanzapine in pregnancy and breastfeeding: a review of data from global safety surveillance*, BMC Pharmacology and Toxicology, v.14, p. 2-8, setembro de 2013
- [12] Palmeira, Leonardo. *Chega ao Brasil o Saphris, novo antipsicótico*, 2012. Disponível em <<http://entendendoaquizofrenia.com.br/website/?p=5190>>, data de acesso 23 de novembro de 2015.
- [13] European Medicines Agency, 2013, disponível em <www.ema.europa.eu>, data de acesso 26 de novembro de 2015.
- [14] Reimers, Arne. *New antiepileptic drugs and women*, European Journal of Epilepsy, v.23, p. 585-591, setembro de 2014.
- [15] Moreira, Camila Hobi; Castro, Luiz Henrique Martins. *Principais aspectos do uso da lamotrigina na prática clínica / Main aspects of the use of lamotrigine in clinical practice*, Rev Bras Med; 70, Janeiro de 2013
- [16] Bula Lamotrigina. Disponível em <<http://www.medicina-net.com.br/bula/7752/lamotrigina.htm>>, data de acesso 18 de novembro de 2015
- [17] Grover, Sandeep; Avasthi, Ajit. *Mood stabilizers in pregnancy and lactation*, Indian J Psychiatry, v.57, p.15, julho de 2015.
- [18] Nonacs, Ruta. *Breastfeeding and Benzodiazepines*. Disponível em <<https://womensmentalhealth.org/posts/breastfeeding-and-benzodiazepines-good-news/>>, data de acesso 23 de novembro de 2015.
- [19] Bula Rivotril. Disponível em <http://www.dialogoroche.com.br/content/dam/dialogo/pt_br/Bulas/R/Rivotril/Bula-Rivotril-Profissional.pdf>, data de acesso 18 de novembro de 2015
- [20] Kelly, Lauren E.; Poon, Shirley; Madadi, Parvaz; Koren Gideon. *Neonatal Benzodiazepines Exposure during Breastfeeding*, Journal of Pediatric, v. 161, p. 448-451, setembro de 2012.
- [21] Bula Lorax. Disponível em <<http://www.bulariobrasil.com/remedios/lorax.html>>, data de acesso 18 de novembro de 2015.
- [22] Chad, Lauren; Pupco, Anna; Bozzo, Pina; Koren, Gideon. *Update on antidepressant use during breastfeeding*, Can Fam Physician, V.59, P. 633-634, Junho De 2013.
- [23] Schmidt, Frank Martin ; Lichtblau, Nicole; Uribe, Maria Mercedes; Hartmut, Kirchherr; Himmerich, Hubertus. *Agomelatine in breast milk. International journal of neuropsychopharmacology*, International Journal of
- [24] Hoog SL, Cheng Y, Elpers J, Dowsett SA. *Duloxetine and pregnancy outcomes: safety surveillance findings*, Fevereiro de 2013.
- [25] Cloridrato de duloxetina, 2013. Disponível em <www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.as>, data de acesso 25 de novembro de 2015.
- [26] Duloxetine Pregnancy and Breastfeeding Warnings, 2014. Disponível em <<http://www.drugs.com/breastfeeding/duloxetine.html>>, data de acesso 15 de outubro de 2015.
- [27] Australian Public Assessment Report for Asenapine, 2011. Disponível em <<https://www.tga.gov.au/file/1549/download>>, data de acesso 26 de novembro de 2015.
- [28] Briggs, Gerald G; Freeman, *Drugs and Pregnancy Lactation*, Wolters Kluwer, 10ªed, 2014.
- [29] Fluoxetine use while Breastfeeding, 2015. Disponível em Drugs.com <<http://www.drugs.com/breastfeeding/fluoxetine.html>>, data de acesso 15 de outubro de 2015.
- [30] Sachs, Hari Cheryl. *The Transfer of Drugs and Therapeutics Into human Breast Milk: An Update on Selected Topics*, American Academy of Pediatrics, v.132, p.3, setembro 2013.