

AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA NO USO DE ANTIDEPRESSIVOS NA AMAMENTAÇÃO

Safety assessment in the use of antidepressants during breastfeeding

Raquel Anton¹
Rafael Mariano de Bitencourt²

Recebido em: 28 jul. 2016

Aceito em: 18 dez. 2017

RESUMO: O presente estudo tem como objetivo compreender como os antidepressivos influenciam na amamentação e/ou no desenvolvimento dos lactentes, verificando se existe a necessidade do abandono da amamentação. Esse estudo foi feito perante uma revisão descritiva da literatura sobre a amamentação / aleitamento materno e uso de antidepressivos. Para isso, foram utilizadas as bases de dados Pubmed, Medline, LactMeda, Index Medicus e SciELO, nos últimos doze anos, nas línguas portuguesa e inglesa, cruzando os descritores “antidepressivos” e “aleitamento materno”, além de diversos unitermos relacionados a eles. Os trabalhos analisados nesta revisão são unânimes quanto à utilização de antidepressivos durante o aleitamento materno, defendendo a continuidade da amamentação durante o tratamento. Contudo, existem fármacos desta categoria que não são recomendáveis, devendo ser substituídos por semelhantes mais seguros. Um trabalho analisado apontou a sertralina e a paroxetina como antidepressivos mais seguros a serem utilizados durante a amamentação, sendo contraindicado o uso da fluoxetina e do citalopram, os quais mostraram concentrações séricas significativas nas crianças amamentadas. É possível combinar o tratamento antidepressivo com a amamentação. Esta combinação deve ser interrompida apenas se houver provas de que o tratamento esteja prejudicando a lactação ou influenciando o desenvolvimento do lactente, optando-se então pelo processo (amamentação ou tratamento) que apresenta maior benefício para o bem-estar materno e da criança.

Palavras-chave: Amamentação. Aleitamento materno. Antidepressivos. Depressão.

ABSTRACT: The objective of this work is to understand how it is that antidepressants have effect on breastfeeding and / or development of infants, in order to be able to understand if, indeed, there is a need of their mothers abandon breastfeeding. This study was done in face a descriptive review of the literature on breastfeeding / breast feeding and the use of antidepressants. For this, databases used were Pubmed, Medline, LactMeda, Index Medicus and SciELO, in the last twelve years, in Portuguese and English languages, crossing the descriptors "antidepressants" and "breastfeeding" and several key words related to them. All studies that were targeted analysis in literature review conducted are unanimous on the use of antidepressant drugs during breastfeeding, advocating continued breastfeeding during treatment. However, there are drugs of this category which are not fully recommended and should be replaced by safer similar, if possible. Except for one of the studies analyzed, is unanimously considered as safer antidepressants during breastfeeding, sertraline and paroxetine, being contraindicated the use of fluoxetine and citalopram, which were detected in

¹ Pós-Graduanda no Curso de Pós-graduação em Farmacologia na Universidade do Oeste de Santa Catarina - UNOESC, Campus de Videira. E-mail: raquel_anton@yahoo.com.br.

² Professor Doutor do Curso de Farmácia na Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP – Campus Caçador e na Universidade do Oeste de Santa Catarina – UNOESC - Campus Videira. E-mail: bitencourtm@gmail.com.

significant serum concentrations in breast-fed infants. There is the real possibility of combining antidepressant treatment with breastfeeding. This combination should only be discontinued if there is evidence that treatment is damaging lactation or influence the normal development of the infant and must then choose up the process (breastfeeding or treatment) that presents greater benefit to the mother's well-being and the child.

Keywords: Breastfeeding. Breastfeeding. Antidepressants. Depression.

INTRODUÇÃO

A gravidez e o puerpério são situações do ciclo de vida das mulheres que demandam uma atenção especial, por serem estados onde frequentemente encontramos importantes alterações psicofisiológicas e psicopatológicas. Alterações e oscilações do humor, em especial, são frequentes nesses períodos. Transtornos psiquiátricos como depressão e psicose pós-parto, geralmente necessitam de tratamento medicamentoso, ocasionando uma situação complexa para o médico no momento da abordagem do tratamento (Botega et al., 2006).

O período pós-parto constitui uma época de risco de recorrência ou de início de doença psiquiátrica, principalmente transtornos de humor. A aplicação do Research Diagnostic Criteria (RDC) para sintomas psíquicos revelou que, no terceiro mês pós-parto, nos Estados Unidos, pelo menos 80% das mulheres apresentam sintomas afetivos. É sabido que entre 5% e 10% das mulheres terão depressão nos primeiros seis meses de puerpério, e até 2% terão quadros psicóticos. Entre as pacientes portadoras de doença bipolar, 40% a 70% sofrerão recorrência no pós-parto, taxa que é reduzida para 10% com o uso de estabilizador de humor (Pheula et al., 2003).

No Brasil, os dados epidemiológicos revelaram, em 1999, um total de 1.510.040 gestantes em acompanhamento pré-natal regular (com mais de sete consultas). Um estudo sobre a morbidade psiquiátrica no país revelou que a necessidade potencial de tratamento psiquiátrico (um indicador sensível de uso de psicotrópicos) variou de 20% a 41% em mulheres de três capitais brasileiras. Considerando a alta incidência de sintomas psiquiátricos no período puerperal e a provável necessidade de uso de psicofármacos durante esse período para pacientes que já tenham diagnóstico de doença mental, podemos estimar em cerca de 500 mil o número de nutrízes com necessidade do uso de psicofármacos anualmente humor (Pheula et al., 2003).

A decisão de introduzir medicação psicotrópica deve ser feita com muito critério e cuidado, seguindo alguns princípios básicos observados pelos profissionais da saúde para a correta prescrição de medicamentos, tais como relação dos riscos e benefícios, experiência prévia com o fármaco e suas propriedades (como meia-vida), dose recomendada, via e horário de administração, tempo de ação e níveis séricos, entre outros, após discussão entre os profissionais envolvidos e com o consentimento livre e esclarecido da paciente e, na medida do possível, do casal. A decisão com relação ao aleitamento materno deve considerar os benefícios para a mãe e para o lactente, os desejos da mãe e

o risco da exposição do lactente à droga (Yamaguchi et al., 2007).

O aleitamento materno está associado a benefícios de ordem nutricional, imunológica, afetiva, econômica e social. Por isso, torna-se fundamental a identificação dos fatores que levam ao desmame precoce, a fim de proporcionar o maior tempo possível de aleitamento às crianças (Chaves et al., 2004).

Estudos comprovam o efeito protetor do aleitamento materno frente a doenças, tais como anemia ferropriva, sarampo, diarreia, enterocolite necrotizante, doença celíaca, doença de Crohn, colite ulcerativa, alergias e infecções respiratórias agudas, parasitoses, otite, meningite, alergias, diabetes mellitus, infecções do trato urinário, displasia broncopulmonar, linfomas, leucemias, retinopatia e falência respiratória, entre outras, principalmente em crianças que apresentam sintomas de desnutrição e menores de um ano de idade. Verifica-se ainda, melhor: padrão cardiorrespiratório durante a alimentação; acuidade visual; desenvolvimento neuromotor e cognitivo; resposta às imunizações e a não instalação de hábitos bucais viciosos – Más oclusões (Kachani et al., 2008).

A mãe também é beneficiada pela amamentação. A ciência tem demonstrado que a chance de desenvolver câncer de mama é menor entre as mulheres que têm mais filhos e amamentam por mais tempo. Na Colômbia, onde a segunda causa de morte feminina é o câncer de mama, foi testada a proteção da amamentação materna contra a patogenicidade, e confirmada a importância de promover o aleitamento materno prolongado para preveni-la. Além disso, a amamentação é um excelente aliado da mãe na recuperação do seu peso normal, pois produzir leite demanda muita energia (Kachani et al., 2008).

A Organização Mundial de Saúde (OMS), a Comissão Europeia de Saúde Pública (ECPH) e a Academia Americana de Pediatria (AAP), recomendam a amamentação exclusiva nos primeiros seis meses de vida. Apesar dos benefícios já comprovados da amamentação, as taxas ainda são baixas e, mesmo que estas taxas sejam elevadas no início da amamentação, há um declínio significativo durante as primeiras semanas após o nascimento, e a amamentação exclusiva é rara. Portanto, a identificação de mulheres em risco de interrupção precoce da amamentação e a implementação de estratégias eficazes de promoção da mesma são consideradas prioridades de saúde (Figueiredo et. al., 2013).

É perante as dúvidas e as incertezas das mulheres que amamentam, sobretudo na vivência de uma depressão durante o período pós-parto, que emerge a pertinência do presente trabalho. Assim, devido à grande utilização de antidepressivos em mulheres que se encontram a amamentar, e à falta de informação sobre a diáde tratamento-amamentação, torna-se importante fomentar o conhecimento a esse respeito, permitindo, dessa forma, promover uma tomada de decisão fundamentada. O principal objetivo deste trabalho é responder à questão de partida, apresentada mais à frente, com base numa revisão sistemática do que é preconizado pela literatura acerca deste tema. Assim, importa analisar o que a evidência científica revela sobre a segurança da posologia de antidepressivos durante a amamentação, e sobre as potenciais interações dos fármacos antidepressivos na lactação e/ou no desenvolvimento infantil, de modo a auxiliar os profissionais de saúde no aconselhamento das mulheres com depressão no período pós-

parto que pretendam, efetivamente, amamentar.

MÉTODOS

Sob o ponto de vista metodológico, o presente trabalho consiste numa revisão descritiva da literatura sobre a amamentação e o aleitamento materno, e o uso de fármacos antidepressivos durante esse processo. Essa pesquisa foi feita através da análise de artigos nos bancos de dados eletrônicos Pubmed, Medline, LactMeda, Index Medicus e SciELO, nos últimos doze anos, nas línguas portuguesa e inglesa, cruzando os descritores “antidepressivos” e “aleitamento materno”, além de diversos unitermos relacionados a eles, tais como: antidepressivos tricíclicos, ISRS, IMAOS, amamentação, produção de leite humano, entre outros. Também foram consultados livros, textos recentes e artigos considerados relevantes para realização dessa revisão.

FARMACOLOGIA E LACTAÇÃO

Se necessário prescrever medicamentos durante a amamentação, é imprescindível o conhecimento dos fatores que determinam a segurança para uso nesse período. Tais fatores podem estar relacionados com os aspectos metabólicos e fisiológicos do leite humano, com a mulher, com o lactente ou com o fármaco. A composição do leite materno varia conforme a fase da lactação (colostró versus leite maduro) ou até mesmo durante uma mamada (leite anterior versus leite posterior). Tais alterações influenciam na extensão da transferência de fármacos do plasma para o leite, causando variações nas concentrações dos mesmos no leite materno (Chaves et al., 2007).

Fatores que reduzem a capacidade da mãe de metabolizar ou excretar o fármaco podem aumentar a exposição do lactente ao mesmo. Assim, cuidado especial deve ser tomado ao prescrever medicamentos para nutrizes com doenças hepáticas ou renais, devido à possibilidade destas pacientes apresentarem níveis mais elevados e um maior tempo do medicamento na circulação materna. A via pela qual o fármaco é administrado à mãe tem importância devido aos níveis alcançados no plasma materno e, posteriormente, no leite humano. Desta forma, muitos fármacos administrados topicamente, ou inalados, não atingem níveis plasmáticos significativos, possuindo níveis lácteos não mensuráveis. Muitos antibióticos, corticosteróides e retinóides, aplicados em áreas restritas, são pouco absorvidos por via transcutânea e praticamente indetectáveis no plasma (Chaves R. G. et al., 2007).

Dentre os fatores relacionados com o lactente, a idade tem sido destacada como uma das mais importantes variáveis a serem consideradas no momento de determinar-se a segurança do fármaco para uso durante a lactação. A grande maioria dos efeitos adversos em lactentes devido à medicação materna é descrita em recém-nascidos e lactentes jovens (Ministério da Saúde, 2010). Os bebês que serão expostos a substâncias no leite materno

devem ter órgãos saudáveis e maduros para metabolizá-los. Os medicamentos psicotrópicos são detectados em amostras de sangue dos bebês de mães que estão sendo medicadas enquanto amamentam, e estas amostras de sangue indicam que muitos medicamentos passam do leite materno para o bebê, mas com frequência em quantidades muito pequenas ou raramente detectáveis. Não há dados para nos ajudar a identificar o que isto significa para o desenvolvimento do bebê, contudo, as informações disponíveis sugerem que não há consequências sérias em decorrência do uso de inibidores seletivos da receptação de serotonina (ISRS) ou de antidepressivos tricíclicos durante a amamentação (Sudak, 2011). A relação entre idade do lactente e risco de efeito adverso sofre influência do tipo de aleitamento praticado, se exclusivo ou não, e também do grau de maturidade dos principais sistemas de eliminação de fármacos. Além disso, a barreira hematoencefálica é imatura em recém-nascidos e lactentes jovens, havendo aumento da passagem de fármacos lipossolúveis que atuam no sistema nervoso central (Ministério da Saúde, 2010). Um estudo de revisão sobre efeitos adversos em lactentes de medicamentos utilizados pelas mães mostrou risco mais elevado de reações nos menores de dois meses (78%). Apenas 4% das reações ocorreram em lactentes maiores de seis meses, período de maior maturidade metabólica hepática e de menor ingesta láctea devido à alimentação complementar (Chaves et al., 2007).

Os fatores relacionados com a droga estão associados às características farmacológicas e às vias de administração. A transferência de fármacos para o leite materno depende das seguintes características: (1) peso molecular; (2) lipossolubilidade; (3) capacidade de ligação às proteínas plasmáticas; (4) grau de ionização; (5) meia-vida de eliminação; (6) biodisponibilidade; e (7) concentração sanguínea materna. Desta forma, a excreção da droga do sangue para o leite é facilitada quando a droga em questão apresenta: (1) baixo peso molecular, (2) elevada lipossolubilidade, (3) baixa capacidade de ligação às proteínas plasmáticas, (4) forma não ionizada, (5) elevada meia-vida de eliminação, (6) alta biodisponibilidade e (7) elevado poder de concentração no plasma materno. Assim, o conhecimento farmacológico pode auxiliar o profissional no momento da prescrição, devendo-se optar por fármacos com baixa excreção do plasma para o leite. Outro aspecto importante é o pico sérico da droga. Usualmente, o pico na corrente sanguínea da mãe coincide com o pico no leite materno, sendo menor neste último. Portanto, conhecer o pico sérico de um medicamento é útil para adequar os horários de administração da droga e de amamentação da criança (Ministério da Saúde, 2010).

Apesar dos vários métodos para avaliar a segurança do uso de fármacos na amamentação, ainda não existe um que seja confiável e eficaz. Por isso, devem ser considerados também outros fatores, tais como, potencial tóxico, dose, duração do tratamento, idade do lactente, volume de leite consumido, segurança para o lactente, biodisponibilidade tanto para a mãe quanto para o lactente, e risco de redução do volume de leite secretado (Ministério da Saúde, 2010).

ANTIDEPRESSIVOS

O antidepressivo é uma droga de origem psiquiátrica indicada no tratamento dos transtornos do estado do ânimo e do humor. Apesar do nome, a depressão não é sua única indicação. Os antidepressivos também podem ser usados em outros distúrbios psiquiátricos, como transtorno bipolar, distúrbios de ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo, estresse pós-traumático, e até em doenças orgânicas como a fibromialgia e tensão pré-menstrual (Carvalho et al., 2012).

O primeiro grupo de fármacos para o tratamento da depressão surgiu na década de 1960, designado como tricíclicos (ADT), tendo a imipramina e a amitriptilina como os protótipos desta geração. O segundo grupo é representado pelos inibidores da monoaminoxidase (IMAO), com aparecimento também nos anos 1960, sendo a iproniazida o primeiro fármaco. Em 1987, a agência reguladora de medicamentos e alimentos, Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos, aprovou o primeiro fármaco (fluoxetina) do grupo dos inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRS). Embora a eficácia dos agentes mais recentes não seja superior à dos mais antigos, sua relativa segurança e tolerabilidade levaram à sua rápida aceitação como antidepressivos mais comumente prescritos (Campigotto et al., 2008).

O local de ação dos antidepressivos é no sistema límbico, aumentando a noradrenalina (NE) e a serotonina (5HT) na fenda sináptica. O aumento destes neurotransmissores na fenda sináptica se dá através do bloqueio da recaptura da NE e da 5HT no neurônio pré-sináptico ou ainda, através da inibição da monoaminoxidase (MAO), que é a enzima responsável pela inativação destes neurotransmissores (Ballone et al., 2008). Podem diferenciar-se dois grandes grupos de antidepressivos: os tricíclicos – com maior poder sedativo e anticolinérgico – e os inibidores seletivos de recaptura de serotonina (ISRS) – com maior poder de induzir o sono (Deglin et al., 2009).

ANTIDEPRESSIVOS TRICÍCLICOS NA LACTAÇÃO (ADTS)

Os antidepressivos tricíclicos exibem o seu efeito terapêutico através do bloqueio da recaptura da noradrenalina, dopamina e serotonina, com o nível de bloqueio dependente sobre o agente específico. Os antidepressivos tricíclicos são associados com toxicidade cardíaca em sobredosagem, bem como uma variedade de efeitos adversos devido aos seus impactos em múltiplos receptores (Scalea et al., 2009).

Durante a gestação é possível utilizar ADTs, evitando-se preferencialmente no primeiro trimestre. Amitriptilina, clomipramina, desipramina e nortriptilina são antidepressivos que em estudos de reprodução em animais mostraram algum efeito adverso no feto e com os quais não há estudos adequados e bem controlados em humanos. Contudo, não há relatos de associação significativa entre ADTs e malformações congênitas descritos até o momento, mesmo no primeiro trimestre. Os ADTs devem ser suspensos

duas semanas antes do parto, afim de evitar problemas cardíacos, irritabilidade, desconforto respiratório, espasmos musculares, convulsões ou retenção urinária em neonatos. Mulheres lactantes podem tomar ADTs, preferencialmente imipramina e amitriptilina, mas também nortriptilina e clomipramina. A maprolina deve ser evitada devido ao fato deste medicamento apresentar uma meia-vida relativamente longa (Moreno et al., 2015).

Os antidepressivos tricíclicos, com exceção da doxepina, não têm sido detectados em doses altas no soro de lactentes de mães que tenham feito uso destes medicamentos, nem têm sido relatados efeitos colaterais significativos. Os níveis séricos encontrados variaram de 1 a 10ng/ml, incluindo amitriptilina (5ng/ml), nortriptilina (4ng/ml) e clomipramina (10ng/ml). Também não foram detectados níveis cumulativos de metabólitos ativos dessas drogas, respectivamente nortriptilina, 10-hidroxi-nortriptilina e desipramina, em lactentes menores de dez semanas de vida. Foram relatados sete casos de lactentes expostos à imipramina sem efeitos colaterais referidos. O maior número de exposições foi relacionado à nortriptilina, com 18 casos. Um relato de caso sugeriu que a clomipramina poderia estar relacionada com possível supressão da medula óssea em um lactente, porém esse dado não foi comprovado (Pheula et al., 2003).

Estudos de acompanhamento a longo prazo para os resultados no desenvolvimento dos recém-nascidos expostos à antidepressivos tricíclicos durante a lactação são limitados. Os níveis da droga no soro infantil são variáveis e, às vezes, indetectáveis. Apesar de uma base de dados limitadas, mais revisões suportam o uso de antidepressivos tricíclicos (aminas secundárias da nortriptilina e desipramina) e mencionam também como substâncias seguras durante a lactação a imipramina e nortriptilina (Salazar et al., 2006).

Dessa maneira, com relação às medicações já descritas, os dados sugerem que lactentes saudáveis, acima de dez semanas, têm baixo risco de efeitos adversos relacionados ao tratamento da mãe com antidepressivos tricíclicos. Essa conclusão decorre do fato de que acima dessa idade não foram detectados níveis séricos da “droga-mãe” ou de seus metabólitos ativos, nem detectados efeitos colaterais. Em relação à doxepina, foi relatada a presença do metabólito ativo, N-desmetildoxepina, em níveis elevados em um lactente com oito semanas de idade. Ele apresentou nível de sedação excessivo e depressão respiratória, que melhorou 24 horas após a suspensão da droga, o que foi considerado evidência presuntiva de efeito colateral (Pheula et al., 2003).

A maioria dos dados relacionados ao nível sérico infantil disponíveis para ADT inclui nortriptilina e imipramina que, em um número elevado de casos, não são detectáveis e não têm sido associados a efeitos adversos. Doxepina (o que é muito sedativo e tem um metabólito com uma meia-vida longa) foi associada à sedação e depressão respiratória e tem sido amplamente considerada contra-indicada. ADT podem ser considerados tratamentos de primeira escolha para mulheres com depressão pós-parto (PPD), quando a mãe foi tratada com sucesso por episódios passados e não há nenhuma atual contra-indicação para a sua utilização, tais como suicídio (Scalea et al., 2009).

Os riscos da administração de antidepressivos tricíclicos (ADTs) durante a gravidez

e a amamentação estão mais bem estabelecidas do que os dos medicamentos mais novos, embora as questões de tolerabilidade e risco de overdose ainda permaneçam em aberto (Sulzbach et al., 2013).

INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA NA LACTAÇÃO

(ISRS)

Os fármacos denominados inibidores seletivos da recaptação de serotonina, ou ISRSs, incluem a fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram, escitalopram e sertralina. Eles são o grupo de fármacos antidepressivos mais comumente prescrito. Assim como apresentam seletividade em relação à captura da serotonina (5-HT), são menos propensos a causar efeitos adversos colinérgicos que os ADTs e apresentam menor risco de superdosagem (Rang et al., 2012).

O efeito antidepressivo dos ISRS parece ser consequência do bloqueio seletivo da recaptação da serotonina (5-HT). A fluoxetina foi o primeiro representante dessa classe de antidepressivos e ela tem um metabólito ativo, a norfluoxetina. Esse metabólito é o ISRS que se elimina mais lentamente do organismo (Ballone et al., 2008).

As doses dos ISRS, seja a fluvoxamina, sertralina, paroxetina, fluoxetina ou outros, devem ser individualizadas para cada paciente. A incidência de efeitos colaterais anticolinérgicos, anti-histamínicos e alfa-bloqueantes, assim como o risco de superdosagem, é menor nos ISRS que nos chamados antidepressivos tricíclicos (ADT). Estes últimos causam mais efeitos colaterais que os ISRS, mais intolerância digestiva (até 21 % dos pacientes podem experimentar náuseas, anorexia, boca seca), sudorese excessiva, temores, ansiedade e insônia. Por outro lado, a fluoxetina tem se associado a alguns casos de acatisia, especialmente quando a dose é muito alta, e a estimulação de SNC parece maior com a fluoxetina que com outros ISRS. A fluvoxamina também parece produzir mais intolerância digestiva, sedação e interações farmacológicas que outros ISRS. A paroxetina origina mais sedação (também a fluvoxamina), efeitos anticolinérgicos e extrapiramidais que outros ISRS. Tem-se relatado sintomas de abstinência através da supressão brusca do tratamento com a paroxetina e com a venlafaxina (Ballone et al., 2008).

Quanto aos inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS), há relatos de 190 lactentes expostos à medicação, sendo o maior número entre os psicofármacos. Dos 90 casos em que foi feita a mensuração de níveis séricos, houve relato de uma dose elevada (340ng/ml) em um lactente de seis semanas, sem relação com efeitos colaterais. Isso chamou a atenção para o potencial teórico de acúmulo da droga, uma vez que apresenta meia vida longa, de 84 horas para a “droga-mãe” e 150 horas para o metabólito ativo (norfluoxetina). Nesse estudo, o nível sérico foi colocado em dúvida, pois apresentava-se superior à própria concentração da droga no leite materno (160ng/ml), em uma criança já com boas condições de metabolismo. Além disso, os resultados não se repetiram em

experimentos de outros autores. Com base na média dos níveis obtidos, concluiu-se que os lactentes de mães tratadas com fluoxetina receberam de 15 a 20mcg/kg/dia da droga (Pheula et al., 2003).

Desde 2002, cinco estudos controlados e dois estudos não controlados foram publicados. Dentre esses estudos, foi observado os lactentes de onze mulheres que estavam tomando fluoxetina (20-40 mg por dia) durante a gestação e a lactação, em comparação com os lactentes de dez mulheres que não fazia uso da medicação. Foram avaliados peso e o desenvolvimento neurológico dos lactentes por um período de um ano. Nos resultados adquiridos, o peso infantil não obteve significativa diferença entre os dois grupos e o desenvolvimento neurológico de todas as crianças foi julgado como normal por pediatras e fisioterapeutas. Na mensuração da fluoxetina e seu metabolito ativo, a norfluoxetina, no plasma do lactante, observou-se uma diminuição durante os dois primeiros meses (variando de 334 ± 173 nmol/L no segundo dia e 22 ± 14 nmol/L a 2 meses após o parto). Estes resultados sugerem uma exposição mínima da criança à droga. Não há evidência de efeitos adversos de curto prazo ou impacto no desenvolvimento neurológico em lactentes observados por 1 ano (Scalea et al., 2009).

A maioria dos relatos dos outros ISRS envolve paroxetina e sertralina. Quanto a essa última, os níveis detectados no lactente foram menores que 5ng/ml. Há relato de nível de 10ng/ml do metabolito ativo (N-desmetilsertralina), que tem meia-vida de 66 horas. Houve um relato de mioclonia benigna do sono em um lactente com quatro meses, com resolução espontânea aos seis meses. Não houve relato de outros efeitos colaterais. O nível sérico máximo detectado em lactentes expostos à paroxetina foi de 20ng/ml, sendo indetectável na maioria dos casos, além de não haver relato de efeitos colaterais em 37 lactentes observados (Pheula et al., 2003). Desde junho de 2002, quatro estudos controlados (dois deles considerando paroxetina entre uma variedade de ISRS) e quatro casos foram publicados, calculando a exposição infantil a paroxetina em seis lactentes com idade média de 16 semanas. A paroxetina não foi detectável em qualquer soro infantil. Não há evidência de efeitos adversos de curto prazo. Em dois casos de tratamento com sertralina nenhum efeito adverso foi observado. Na observação de 25 crianças, amamentadas por mães tratadas com sertralina, não houve diferença no peso destas crianças ao longo de 6 meses. Nenhuma medida de exposição do lactente foi fornecida (Scalea et al., 2009).

A fluoxetina e o citalopram são distribuídos para o leite materno em níveis terapêuticos, e seu uso em lactentes não é recomendado. O lactente pode receber até 17% da dose materna de fluoxetina. Com sertralina, paroxetina e fluvoxamina, as concentrações encontradas são muito pequenas. Entretanto, deve-se pesar individualmente a relação risco/benefício de seu uso. Para os demais ISRSs, não há estudos conclusivos em humanos (Cordás et al., 2008).

Existem sete relatos de lactentes de mães usuárias de fluvoxamina e citalopram. Com o citalopram o nível oscilou entre 2 e 12ng/ml, sem detecção de metabolitos. Houve um relato de dificuldade de sono em um lactente cuja mãe usava 40mg/dia, com melhora

após a redução da dose para 20mg/dia. Foi estimado que, em média, os lactentes receberiam em torno de 0,7% a 6% da dose materna de citalopram. Esta quantidade é semelhante para a fluoxetina e superior para os outros ISRS. Não há relato de efeitos colaterais em dois lactentes cujas mães usaram fluvoxamina (Pheula et al., 2003). Segundo Scalea et al. (2009), em um estudo foram observados os lactentes de 11 mulheres que tomavam citalopram (20-40 mg por dia) durante a gravidez e aleitamento e um grupo de lactentes de 10 mulheres que não faziam uso do medicamento (controle). Por um período de 1 ano, foram monitorados o peso infantil e o desenvolvimento neurológico desses lactentes, sendo que o resultado obtido entre os dois grupos não se mostrou significativo, pois os pesos dos bebês de mães tratadas com citalopram não diferiram entre os pesos da criança com mães sem drogas (controle). O desenvolvimento neurológico de todas as crianças foi julgado como normal pelos pediatras e fisioterapeutas (Scalea et al., 2009).

Existe um estudo conforme Davanzo et al. (2011) que indica três antidepressivos compatíveis com a amamentação: a fluoxetina, o citalopram e o escitalopram. Cinquenta e sete estudos demonstraram que os antidepressivos, ainda que sejam detectados no leite materno, nem sempre são encontrados nos níveis séricos dos amamentados. Os antidepressivos ISRS são compatíveis com a amamentação, contudo podem alterar a fisiologia da lactação. As preparações naturais, através de ervas medicinais (por exemplo, erva de S. João), são preferíveis ao uso de fármacos antidepressivos, devido à sua baixa concentração no leite materno (Davanzo et al., 2011).

OUTROS ANTIDEPRESSIVOS

Um estudo em humanos descreveu aumento de malformações congênitas após exposição pré-natal à tranilcipramina e à fenelzina. Além disso, os Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAOS) podem produzir crise hipertensiva quando associados a medicações tocolíticas, que podem ser necessárias para prevenir parto prematuro. Os IMAOS devem então ser evitados durante a gestação. Apenas relatos de casos avaliaram o uso de bupropiona, venlafaxina, nefazodona e mianserina durante a lactação, no entanto mais dados são necessários para avaliar a segurança desses fármacos (Blaya et al., 2005).

Desde junho de 2002, apenas um estudo controle (considerando venlafaxina entre uma variedade de ISRS) e dois casos foram publicados. Nesses estudos, lactante de 3 mulheres que se tratavam com venlafaxina foram observados, e desses, em apenas uma criança foi detectada a venlafaxina no plasma, enquanto que o seu metabolito, o O-desmetil-venlafaxina, foi detectado em todas as crianças. A concentração sérica infantil de venlafaxina mais o seu metabolito foi de 91 nmol / L, e a dose relativa foi de 10,2 (valores médios). Em outro estudo, 2 lactantes de mães que se tratavam com venlafaxina 75 mg e 225 mg ao dia, respectivamente, apresentaram níveis detectáveis de fármaco no leite materno (371 nmol / L e 1179 nmol / L, respectivamente) e não houve anormalidades do desenvolvimento em um ano de idade. Venlafaxina entregue através do leite materno tem sido proposto como uma estratégia para atenuar a síndrome de abstinência após a

exposição in útero (Scalea et al., 2009).

A duloxetine chegou ao mercado de antidepressivos em agosto de 2004, quando também foi aprovada para o tratamento da dor neuropática associada com a diabetes. Seus efeitos adversos mais frequentes observados foram: náuseas, boca seca, constipação, diarreia, diminuição do apetite, perda de peso, sensação de fadiga, tontura, sonolência, hipoidrolise, diminuição da libido e disfunção erétil (Balhara et al., 2007). A duloxetine tem uma meia-vida de eliminação de cerca de 12 horas (intervalo de 8 a 17 horas) e os seus metabolitos não circulantes contribuem significativamente para a atividade farmacológica. Desde junho de 2002, apenas um estudo não controlado foi publicado, avaliando a farmacocinética da droga em 6 mulheres que tomavam 40 mg de duloxetine a cada 12 horas, durante 3,5 dias. Após a sétima dose, o plasma e amostras de leite foram obtidas ao longo de 12 horas. O leite de H / P foi de 0,25, e a dose relativa de duloxetine foi de 0,14%. Eventos adversos infantis não foram avaliados (Blaya et al., 2005).

A mirtazapina atua no bloqueio dos receptores pré-sinápticos α -2 e por bloqueio dos receptores 5-HT₂ e 5-HT₃. Apresenta ainda atividade antagonista dos receptores histamínicos H₁. É um antidepressivo noradrenérgico e serotoninérgico específico. Os seus efeitos secundários são o aumento do apetite e do peso, sedação e sonolência, hipotensão ortostática e aumento das transaminases séricas (Nogueira et al., 2012). Desde junho de 2002, foi descrito um caso onde um lactante de mãe que se tratava com 30 mg ao dia de mirtazapina, apresentou o fármaco em seu leite materno após 6 semanas de tratamento (7 e 18 ng / ml no colostro e leite posterior, respectivamente), e nenhuma alteração da atividade psicomotora do lactante foi observada. Em um caso relatado, apesar de mirtazapina ser detectável no leite materno 10 horas após a ingestão da mãe de 22,5 mg do fármaco (61 ng / ml no colostro, 90 ng / ml no leite maduro), o nível do soro infantil era indetectável 12,5 horas após a administração do medicamento.¹⁴ Existem poucos dados referentes ao uso de mirtazapina na gravidez, não havendo evidências comprovada de segurança em seu uso (Sulzbach et al., 2013).

A maioria dos antidepressivos passa para o leite materno em quantidades ínfimas, o que, na prática, impossibilita medir pelos métodos laboratoriais usuais quanto o lactante absorve. Até o momento não se descreveram condições clínicas nocivas para os lactantes de mães em uso de antidepressivos que justifiquem a interrupção da amamentação (Lopez, 2013).

Poucos estudos e relatos de casos sobre o uso desses medicamentos durante a amamentação foram obtidos até agora, no entanto, mais dados são necessários para avaliar a segurança desses fármacos.

DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Após a seleção dos trabalhos que, segundo os critérios de inclusão pré-definidos, apresentariam potencial relevância para a revisão sistemática da literatura a ser realizada,

referente à segurança do aleitamento materno no período pós-parto em associação com a tomada de medicação antidepressiva, torna-se necessário apresentar e analisar os resultados, de forma meramente expositiva, fenomenológica, sem recurso a avaliações interpretativas.

Assim, para a apresentação dos resultados, optou-se pela organização da informação recolhida na tabela (tabela 1), promovendo a compreensão de forma simplificada e objetiva.

De acordo com os resultados apresentados pelos trabalhos, todos eles são unânimes quanto à possibilidade de manter a amamentação enquanto o tratamento antidepressivo é necessário, se possível recorrendo aos fármacos antidepressivos que apresentam níveis de segurança mais elevados em relação a outros como, por exemplo, no aconselhamento quanto à utilização da sertralina ou paroxetina, apresentando-os como fármacos mais seguros do que a fluoxetina e o citalopram. Os trabalhos realçam ainda a importância destes últimos serem substituídos sempre que possível. Estes resultados foram obtidos através de trabalhos que comparam, sobretudo, a concentração de componentes dos fármacos no leite materno e no sangue dos lactentes, bem como a presença de alterações no crescimento/desenvolvimento e do estado de vigília da criança amamentada.

ANTIDEPRESSIVOS TRICICLICOS (ADTs)			
	<i>NIVEL DE MEDICAÇÃO NO LEITE MATERNO</i>	<i>DETECTAVÉL NO SORO DO LACTANTE</i>	<i>EFEITOS ADVERSOS</i>
Amitriptilina	Baixo	Não	Não foram relatados
Nortriptilina	Baixo	Não	Não foram relatados
Imipramina	Baixo	Não	Não foram relatados
Clomipramina	Baixo	Pouco	Não foram relatados
RESUMO DOS DADOS COLETADOS NO LACTMED			
Os Níveis de <u>Amitriptilina</u> , <u>Nortriptilina</u> e <u>Imipramina</u> e seu metabólito são baixos e não foram detectados no soro de crianças amamentadas. Efeitos colaterais imediatos não foram relatados, assim como nenhum efeito adverso sobre o crescimento e desenvolvimento infantil. O uso desses medicamentos durante a amamentação não seria normalmente esperado para causar quaisquer efeitos adversos em crianças amamentadas, especialmente se a criança é mais velha do que 2 meses. Já o uso da <u>Clomipramina</u> durante a amamentação é aceitável, porem deve ser menos desejável do que outros antidepressivos que foram estudados mais cuidadosamente. O uso em concentrações elevadas pode causar abstinência neonatal em crianças amamentadas. Sobre a <u>Maprolina</u> , há poucas publicações de experiência com este medicamento durante a amamentação, e outros agentes podem ser preferidos, especialmente durante a amamentação de um recém-nascido ou prematuro.			
INIBIDORES SELETIVOS DA RECEPTAÇÃO DE SEROTONINA (ISRS)			
	<i>NIVEL DE MEDICAÇÃO NO LEITE MATERNO</i>	<i>DETECTAVÉL NO SORO DO LACTANTE</i>	<i>EFEITOS ADVERSOS</i>
Citalopram	Médio	Pouco	Poucos relatos, sonolência.
Fluoxetina	Maior	Maior	Cólicas, sonolência, perda de peso
Paroxetina	Baixo	Não	agitação
Sertralina	Baixo	Não	Não foram relatados
RESUMO DOS DADOS COLETADOS NO LACTMED			
<u>Sertralina</u> e <u>Paroxetina</u> são os antidepressivos dessa classe mais preferidos durante a amamentação. O nível da medicação no leite materno é baixo e não é detectado no soro do lactente. Efeitos colaterais leves e ocasionais, como agitação e dificuldade para se alimentar, têm sido relatados, especialmente nas crianças de mães que tomaram paroxetina durante o terceiro trimestre da gravidez. Raramente os			

prematureos com atividade metabólica prejudicada podem acumular a droga e demonstrar sintomas similares à abstinência neonatal.

O Citalopram também é detectável em níveis baixos no soro de alguns lactantes, porém o fabricante afirma que ocorreram relatos de sonolência e perda de peso em crianças amamentadas. A Fluoxetina possui a quantidade média de droga no leite materno maior do que com a maioria dos outros ISRS. Os efeitos adversos, tais como cólicas, sonolência e perda de peso têm sido relatados em alguns bebês amamentados. Não têm sido encontrados efeitos adversos no desenvolvimento de algumas crianças seguido por até um ano. O uso da Nafazodona requer cuidados devido aos poucos estudos relatados.

OUTROS ANTIDEPRESSIVOS			
	<i>NÍVEL DE MEDICAÇÃO NO LEITE MATERNO</i>	<i>DETECTAVÉL NO SORO DO LACTANTE</i>	<i>EFEITOS ADVERSOS</i>
Tranilcipromina Moclobemida Selegina Venlafaxina Miaserina Duloxetina Mirtazapina	Poucos estudos relatados	Poucos estudos relatados	Devido à falta de dados sobre o uso durante a amamentação, outros antidepressivos são preferidos durante esta fase.
RESUMO DOS DADOS COLETADOS NO LACTMED			
Devido à falta de dados sobre o uso desses medicamentos durante a amamentação, outros antidepressivos são preferidos durante esta fase. A informação limitada indica que doses maternas de moclobemide, até 900 mg por dia, produzem baixos níveis no leite. Até que mais dados estejam disponíveis, Tranilcipromina, Moclobemida e Selegina só devem ser usados com um acompanhamento cuidadoso durante a amamentação, especialmente durante a amamentação de um recém-nascido ou prematuro.			

TABELA 1 - Discussão dos resultados da segurança dos antidepressivos na amamentação.
 Dados retirado do LactMed - <http://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm> Acesso 20/03/2015.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora o conhecimento a respeito de fármacos na lactação tenha sido muito ampliado, ainda não se conhece plenamente as possibilidades de efeitos colaterais, por parte dos antidepressivos, causados às crianças amamentadas por mães que tenham feito uso de tal medicação. Além disso, os efeitos de muitos fármacos novos ainda não foram devidamente estudados ou apresentam divergências na literatura quando utilizados na lactação. Portanto, surge a necessidade de atualizações constantes sobre o uso de medicamentos durante a amamentação, visando racionalizar esse uso e proteger o aleitamento materno.

Nos casos de transtorno depressivo, deve-se fazer o diagnóstico precoce da depressão após o parto; Preferir o uso de antidepressivos tricíclicos, como imipramina, amitriptilina e nortriptilina; Como opção, considerar também os ISRS, principalmente a sertralina e a paroxetina; Também há evidências de segurança da moclobemida e da trazodona; Contudo, é necessário atender ao tipo de medicação que a mulher está acostumada a utilizar, e fazer as melhores recomendações, nomeadamente ao nível da vigilância dos sinais e sintomas mais descritos na literatura, como, por exemplo, alteração no peso e variações no padrão alimentar, aumento da irritabilidade e choro, cólicas, perturbações no padrão de sono, hiperatividade ou hipoatividade. No caso destes sintomas se verificarem, é importante aconselhar a suspensão da posologia da medicação, ou da

amamentação, e aconselhar a procura de informação junto do seu médico assistente acerca de qual a alternativa mais segura para o seu caso, se a sua vontade for a manutenção da amamentação. Desta forma, e respondendo à questão de partida, o tratamento farmacológico antidepressivo não constitui uma razão que deva, necessariamente, conduzir ao abandono da amamentação.

REFERÊNCIAS

BALLONE, G. J. et al. **Psicofarmacologia para Não Psiquiatras, Antidepressivos**, in. PsiqWeb, Internet, disponível em <http://www.psiqweb.med.br/> , revisto em 2008.

BALHARA Y. et al. **Bleeding gums: Duloxetine may be the cause**. Journal of Postgraduate Medicine. v. 53, p. 44-45, 2007.

BLAYA C. et al. **Diretrizes para o uso de psicofármacos durante a gestação e lactação**. Porto Alegre, Artmed, p.393, 2005.

BOTEGA, N.J. et al. - **Prática psiquiátrica no hospital geral: interconsulta e emergência**. 2.ed. Porto Alegre, Artmed, p. 341-354, 2006.

CAMPIGOTTO, K. F. et al. **Detecção de risco de interações entre fármacos antidepressivos e associados prescritos a pacientes adultos**. Revista de Psiquiatria Clínica, v. 35 n. 1, p. 1-5, 2008.

CARVALHO, M. F. M. et al. **Uso de antidepressivos durante a amamentação**. Revista da Associação Portuguesa dos enfermeiros Obstetras, n. 12, p. 42-46, 2012.

CHAVES, R. G. et al. **Uso de medicamentos durante a lactação**. Jornal de Pediatria, v. 80, n. 5(Supl), S197, 2004.

CHAVES, R. G. et al. **Medicação e amamentação: atualização e revisão aplicadas à clínica materno-infantil**. Rev Paul Pediatr, v. 25, n. 3, p. 276-288, 2007.

CORDÁS, TA. Moreno RA. **Condutas em psiquiatria**. Consulta rápida. Porto Alegre: Artmed; 2008.

DAVANZO, R. et al. **Antidepressants Drugs and Breastfeeding: A Review of the Literature**. Breastfeeding Medicine. vol. 6, nº 2, p. 89-98, 2011.

DEGLIN, J. H. et al. **Guia farmacológico para enfermeiros**. Revisão Técnica de Hélder Pinheiro e Maria da Conceição Calhau. 10ª Ed. Loures: Lusociência, 2009. ISBN 978-972-8930-44-8.

FIGUEIREDO B. et. al. **Breastfeeding and postpartum depression: state of the art review**. Jornal Brasileiro de Psiquiatria, v. 89, n. 4, p. 332-338, 2013.

KACHANI, A. K. et al. **Aleitamento Materno: quanto o álcool pode influenciar na saúde do bebê?** Pediatria, SP, v. 30, n. 4, p. 249-256, 2008.

LactMed. **TOXNET**. Disponível em: toxnet.nlm.nih.gov/index.html (acesso em março

2015).

LOPEZ, J. R. R. A, **Psiquiatria em Ginecologia e Obstetrícia – Da Adolescência ao Climatério**. Rio de Janeiro. Ed. Rubio, p. 15-21, 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. **Amamentação e uso de medicamentos e outras substâncias**. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília: MS; 2010.

MORENO R. A. et al. **Antidepressivos**. Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=332 (acesso em setembro 2015).

NOGUEIRA M. L. et al. **Estudo dos Efeitos dos Antidepressivos a Longo Prazo**. Dissertação Universidade da Beira, p. 41-105, 2012.

PHEULA, G. F. et al. **Uso de psicofármacos na lactação**. Jornal Brasileiro de Psiquiatria, v. 52, n. 6, p. 413-425, 2003.

RANG H. P. et al. **Rang&Dale Farmacologia**, 7^o Edição, Editora Elsevier, p. 573-574, 2012.

SALAZAR L. F. et al. **Uso de los antidepressivos em elembarazo y lalactancia**. UNIVERSITAS MÉDICA v. 47, n. 2, p. 177-188, 2006.

SCALEA, T. L. et al. **Antidepressant Medication Use during Breastfeeding**. ClinObstetGynecol. V. 52 n. 3, p. 483–497, 2009.

SUDAK D.M. **Combinando Terapia Cognitivo – Comportamental e Medicamentos. Uma abordagem baseada em evidências**. Tratamento Combinado na Gravidez. Capítulo 11. Ed. Artemed. São Paulo, p. 212-224, 2011.

SULZBACH M. et al. **Depressão Gestacional e Pós-parto**. Livro de Psiquiatria Quevedo & Silva, Depressão Teoria e Clínica. Porto Alegre, p. 179-195, 2013

YAMAGUCHI, L. M. et al. **Assistência Psiquiátrica no Ciclo Gravídico Puerperal**. Psicologia na pratica Obstétrica: abordagem interdisciplinar. Barueti-SP, Manole, p. 118-122, 2007.