

UNIVERSIDADE DO ALGARVE
Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde

A excreção de fármacos para o leite materno e os fatores intervenientes no processo

Joana Vieira Franco

Dissertação para obtenção de grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:
Professora Doutora Ana Margarida Grenha

2023

UNIVERSIDADE DO ALGARVE
Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde

A excreção de fármacos para o leite materno e os fatores intervenientes no processo

Joana Vieira Franco

Dissertação para obtenção de grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:
Professora Doutora Ana Margarida Grenha

2023

A excreção de fármacos para o leite materno e os fatores intervenientes no processo

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam a listagem de referências incluída.

(Assinatura do aluno)

Copyright © 2023 Joana Vieira Franco. Todos os direitos reservados.

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer à minha orientadora, a Professora Doutora Ana Margarida Grenha, por toda a paciência, disponibilidade e compreensão que demonstrou ao longo de todo este longo percurso de escrita da minha dissertação. Agradeço as palavras motivadoras e de apoio que me ofereceu quando mais necessitei.

Aos meus pais, que me possibilitaram ter a experiência universitária e de adquirir todo o conhecimento que adquiri ao longo destes cinco anos de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas. Por serem os pais que sempre foram, nunca terem desistido de mim e da minha educação. Foi graças à vossa força, à vossa determinação e ao brilho nos vossos olhos cada vez que me viam alcançar uma meta, que fui capaz de chegar até aqui.

Aos meu avós, que tinham um sonho de ver a sua primogénita concluir o seu curso e enveredar por a carreira profissional focada em ajudar o próximo. Vocês foram o maior exemplo de força e resiliência e, por isso, obrigado.

Às minhas colegas de turma, que mesmo sem saberem, foram o meu pilar em todos os momentos que pensava em desistir e seguir outro caminho, outra rota. Mostraram-me a força que existe em trabalhar em equipa e nunca deixar um “camarada” para trás.

Aos meus amigos, aqueles que nem faziam ideia do quão difícil poderia estar a ser, mas eram o meu ombro amigo e faziam-me acreditar em mim mesma, mesmo que eu duvidasse a cem por cento.

E por fim, mas não menos importante, ao meu namorado, Gonçalo, que naqueles dias mais desafiadores que me faziam questionar o meu percurso, me dava a força que necessitava para continuar nunca tendo duvidado de mim e estando sempre a meu lado.

A todos estes, e todos os restantes, que de alguma forma estiveram presentes nesta etapa, o meu mais sincero obrigada.

Resumo

A amamentação é um ato de extrema importância para o desenvolvimento e saúde do bebê, sendo amplamente recomendada por profissionais de saúde em todo o mundo. No entanto, uma das preocupações que surge frequentemente entre as mães que amamentam é a possibilidade de substâncias indesejáveis, como fármacos, serem transferidas para o leite materno e, conseqüentemente, ingeridas pelo bebê.

A excreção de fármacos no leite materno é um processo complexo que depende de vários fatores. A via pela qual o fármaco é administrado é um fator determinante, assim como a composição do leite, sendo que ambos podem influenciar a quantidade de fármaco que passa para o leite materno. A lactante e o lactente são também determinantes na quantidade de fármaco ingerido através do leite, uma vez que as suas características fisiológicas e metabólicas terão um impacto direto na quantidade de fármaco presente na corrente sanguínea da lactante e da capacidade de metabolização do lactente. Por fim, há que mencionar o próprio fármaco, já que dependendo da sua massa molecular, pKa, coeficiente de partilha, biodisponibilidade oral, capacidade de ligação às proteínas plasmáticas, volume de distribuição, tempo de semi-vida, tempo que demora a atingir o pico de concentração no plasma materno e concentração no plasma materno, irá apresentar um perfil de passagem para o leite materno distinto.

Neste contexto, o objetivo desta dissertação consiste em explorar em detalhe todos estes fatores, de forma a proporcionar uma compreensão mais aprofundada sobre o processo de passagem de um fármaco para o leite materno, o qual é complexo e culmina numa ingestão pelo lactente.

Palavras-chave: excreção de fármaco; fármaco; lactante; lactente; leite materno; passagem de fármaco para o leite materno.

Abstract

Breastfeeding is extremely important for the baby's development and health, and is widely recommended by health professionals around the world. However, one of the concerns that frequently arises among breastfeeding mothers is the possibility of undesirable substances, such as drugs, being transferred into breast milk and, consequently, ingested by the baby.

The excretion of drugs in breast milk is a complex process that depends on several factors. The route by which the drug is administered is a determining factor, as is the composition of the milk, both of which can influence the amount of drug that passes into breast milk. The lactating woman and the infant are also determinants of the amount of drug ingested through milk, since their physiological and metabolic characteristics will have a direct impact on the amount of drug present in the lactating woman's bloodstream and the infant's metabolization capacity. Finally, it is important to mention the drug itself, as depending on its molecular mass, pKa, sharing coefficient, oral bioavailability, binding capacity to plasma proteins, volume of distribution, half-life, time it takes to reach peak plasma concentration maternal milk and concentration in maternal plasma, will present a different profile of passage into breast milk.

In this context, the objective of this dissertation is to explore all these factors in detail, in order to provide a more in-depth understanding of the process of passage of a drug into breast milk, which is complex and culminates in ingestion by the infant.

Keywords: *breast milk; drug; drug concentration; drug excretion; drug passage into breast milk; infant; lactating mother.*

índice

Agradecimentos.....	ii
Resumo.....	iii
Abstract.....	iv
Índice de Figuras.....	vii
Índice de Quadros.....	vii
Índice de Abrevituares e Acrónimos	viii
1. Introdução.....	1
2. Objetivos.....	3
3. Metodologia.....	3
4. A Amamentação	4
4.1. História	4
4.2. Anatomia da Mama.....	6
4.3. Fisiologia da lactação	8
4.3.1. Mamogénese	8
4.3.2. Mastogénese.....	10
4.3.3. Lactogénese.....	11
4.3.4. Lactoejeção	14
5. Leite materno e sua composição.....	15
5.1. Colostro.....	15
5.2. Leite de transição.....	16
5.3. Leite maduro	16
6. Benefícios da amamentação.....	18
7. Fármacos e amamentação	20
7.1. Farmacocinética pediátrica.....	20
7.1.1. Absorção.....	20
7.1.2. Distribuição.....	21
7.1.3. Metabolismo	22
7.1.4. Excreção	22
7.2. Mecanismos de passagem de fármacos para o leite materno	23
7.3. Métodos de estimativa da excreção de fármacos para o leite materno.....	24
7.3.1. Razão Leite/Plasma.....	24
7.3.2. Dose absoluta no lactente	25
7.3.3. Dose relativa no lactente (RID) ou percentagem de dose materna.....	26
7.4. Vias de administração de fármacos	27
7.5. Fatores importantes na transferência de fármacos para o leite materno	30
7.5.1. Fatores relacionados com o leite materno	30

7.5.2.	Fatores relacionados com a lactante	30
7.5.3.	Fatores relacionados com o lactente	32
7.5.4.	Fatores relacionados com o fármaco.....	33
8.	Classificação dos fármacos para uso durante a amamentação.....	42
8.1.	Classificação de lactação dos fármacos da Food and Drug Administration (FDA)	42
8.2.	Classificação de lactação da American Academy of Pediatrics (AAP)	43
8.3.	Classificação de lactação do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (NIH)	44
9.	Princípios gerais de prescrição de fármacos durante o período da amamentação ...	46
10.	O papel do farmacêutico na prescrição farmacológica.....	48
10.1.	O Site e-Lactancia: Vantagens e Desvantagens	49
11.	Conclusão.....	51
12.	Bibliografia.....	53

Índice de Figuras

Figura 4.1 - Anatomia da mama e diferentes componentes.....	6
Figura 4.2 - Estrutura interna de um alvéolo de glândula mamária.....	6
Figura 4.3 - Estrutura de glândula mamária lactante (secretora de leite). (a) Vista anterior de uma mama parcialmente dissecada. (b) Corte sagital de uma mama.....	7
Figura 4.4 - Diferenças de tecidos e hormonas nas fases de Mamogénese, Mastogénese e Lactogénese I e II.....	9
Figura 4.5 - As Hormonas durante a gravidez. HCG, Prolactina, Progesterona e Estriol.....	10
Figura 4.6 – Controlo hormonal da secreção e ejeção do leite materno.....	13
Figura 5.1 - Diferenças de aspeto dos diferentes tipos de leite.....	17

Índice de Quadros

Quadro 5.1 - Diferenças do leite, segundo as suas fases.....	17
--	----

Índice de Abrevituares e Acrónimos

AAP – Academia Americana de Pediatria, do inglês *American Academy of Pediatrics*

FDA – *Food and Drug Administration*

IFL – Inibidor do *feedback* da lactação

IFN - Interferão

IgA – Imunoglobulina A

NIH– Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos, do inglês *National Institute of Health*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PLLR – *Pregnancy and Lactation Labeling Rule*

RID – Dose Relativa no Lactente, do inglês *relative infant dose*

$t^{1/2}$ – Tempo de meia-vida ou Tempo de semi-vida

$T_{máx}$ – Tempo para atingir concentração máxima no plasma

Vd – Volume de distribuição

VIH– Vírus da Imunodeficiência Humana

1. Introdução

Desde o início da existência da espécie humana, que a amamentação está presente na evolução e é utilizada como forma de alimentar o recém-nascido, não só por razões de sobrevivência, mas também, por ser um ato que aumenta o vínculo afetivo de mãe-filho e, por trazer grandes vantagens imunológicas para o bebê, entre outros. No entanto, nem sempre a amamentação foi um ato encorajado pela sociedade e, como tal, em meados do século XVII, foi caindo um pouco em desuso, resultando numa maior incidência de desnutrição, morbidade e mortalidade pós-natal.

Com o passar dos anos, a amamentação passou a ser de novo incutida na sociedade, e a Organização Mundial de Saúde (OMS), passou a recomendar a amamentação como nutrição exclusiva para os recém-nascidos, até aos seis meses de idade.

No entanto, existem vários fatores que conduzem ao abandono da amamentação, sendo um dos principais, a necessidade de utilização de fármacos pela mulher durante este período, uma vez que, a administração dos mesmos, por diferentes vias de administração, pressupõe a excreção para o leite materno. Desta forma, e por se observar uma falta de conhecimento científico em torno do assunto, tanto pela lactante, como pelos profissionais de saúde, foram surgindo novos estudos relacionados com a administração de fármacos durante a amamentação.

Sem o conhecimento adequado sobre o tema, a recomendação do profissional de saúde passa, muitas vezes, por evitar a administração de fármacos durante a amamentação. Este ato, apesar de não colocar em risco a saúde do lactente, não é moralmente correto para a lactante, uma vez que pode agravar o seu estado de saúde em prol da falta da medicação adequada. Por outro lado, o caminho mais facilitado, também pode passar por incentivar a cessação da amamentação, garantido assim que a saúde tanto da lactante como do lactente é assegurada.

É neste contexto que surge esta dissertação, que pretende interligar diversas informações científicas, de forma a demonstrar como é que o processo da excreção de fármacos para o leite materno ocorre, e quais os diferentes fatores intervenientes no processo.

Ao longo da presente dissertação, serão abordados temas iniciais sobre a história cronológica e cultural da amamentação, de forma que se perceba a evolução da

conscientização acerca da importância da amamentação. Será dedicado um capítulo à fisiologia da lactação, detalhando os mecanismos de produção do leite materno, o que permitirá perceber posteriormente a forma como este processo poderá ter impacto na excreção de fármacos no leite. É também abordada, a composição do leite materno e os benefícios intrínsecos da amamentação, tanto para o lactente, como para a lactante.

Será detalhada a farmacocinética pediátrica, focando as diferenças existentes por comparação com indivíduos adultos e a forma como isso poderá influenciar a ação do fármaco. Os mecanismos de passagem de fármacos para o leite materno serão igualmente descritos, bem como os métodos utilizados para estimar a excreção de fármaco para o leite materno. Serão descritos os fatores importantes na transferência de fármacos para o leite materno, que se podem dividir em fatores relacionados com o leite, fatores relacionados com o lactante, fatores relacionados com o lactente e fatores relacionados com o fármaco.

Por fim, serão abordadas as diferentes classificações de fármacos durante a amamentação, os princípios gerais de prescrição de fármacos durante a amamentação e o papel do farmacêutico em todo este processo.

2. Objetivos

A presente dissertação tem como principal objetivo reunir informação científica sobre a relação da prescrição farmacológica com o processo de passagem de fármacos para o leite materno e o impacto que esta passagem poderá ter no lactente. Compreender os mecanismos de passagem dos fármacos para o leite materno e detalhar as limitações presentes no processo, bem como todos os aspetos envolvidos que possam ter impacto na concentração de fármaco, após a passagem, presente no organismo do lactente. Para além do mais, pretende-se compreender qual o papel do farmacêutico junto da lactante, durante a administração de fármacos na amamentação.

3. Metodologia

A dissertação “A excreção de fármacos para o leite materno e os fatores intervenientes no processo” integra uma revisão bibliográfica, com conteúdo científico correspondente às áreas de amamentação e farmacologia. O material científico incluído foi publicado entre 1990 e 2022.

A metodologia utilizada integrou uma revisão de diversas fontes bibliográficas, incluindo livros existentes na Biblioteca da Universidade do Algarve, bem como artigos científicos pesquisados em várias bases de dados, nomeadamente, PubMed, B-On, Frontiers, Web of Science, Web of Knowledge, entre outras. Os termos-chave utilizados para facilitar a pesquisa e direcionar o conteúdo foram, entre outros, amamentação, fármacos, leite materno, transferência, excreção. Os termos-chave foram pesquisados em português e inglês.

A pesquisa estendeu-se na recolha de material bibliográfico em *websites* pertencentes a organizações e instituições com credibilidade científica sobre a temática, sendo estas a Organização Mundial de Saúde, a Food and Drug Administration, a *American Academy of Pediatrics*, entre outras, e o principal objetivo desta pesquisa foi complementar a informação obtida nas fontes supracitadas.

Após a recolha da informação mais atual e relevante sobre a área, procedeu-se à síntese e cruzamento da informação relevante de forma a aumentar a exatidão dos conteúdos. Posteriormente, a informação obtida foi introduzida na monografia com uma apresentação lógica, estruturada e devidamente referenciada, com vista a responder ao objetivo e, assim, identificar o estado do conhecimento sobre o tema.

4. A Amamentação

4.1. História

O ser humano, sendo mamífero, dependeu, desde sempre, do leite materno para sobreviver. Como tal, a amamentação é a base para a sobrevivência e qualidade de vida de um bebê, uma vez que fornece a nutrição essencial para o seu adequado desenvolvimento. Ao longo da história, a prática da amamentação foi sendo moldada de acordo com a cultura e os conhecimentos científicos (1,2).

Durante o período pré-histórico, os humanos caçavam e coletavam alimentos para sobreviver. Caso uma mulher não pudesse amamentar por alguma razão, o seu bebê não teria qualquer hipótese de sobreviver, a não ser que outra mulher capaz de amamentar ocupasse o lugar da mãe. Assim sendo, durante este período, as mulheres amamentavam os seus filhos até ao momento em que estes fossem capazes de encontrar o seu próprio alimento (3).

Anos mais tarde, no período neolítico e com o fim dos povos nómadas, a criação de gado e o cultivo, permitiram que as crianças pudessem alimentar-se através do leite de origem animal. Este fator não era considerado nem estabelecido pelos povos até então (3,4).

No antigo Testamento, foi descrito pela primeira vez o modo como a amamentação era vista pela sociedade da altura. Nele estavam narradas, as histórias de Moisés que relatavam como os judeus e os egípcios procuravam amas de leite, que garantiam a sobrevivência de bebés que teriam sido separados de suas mães. Este é um marco bastante importante da história, uma vez que as amas de leite foram utilizadas durante séculos e ainda nos dias de hoje são usadas em certas culturas (5).

Os povos da Mesopotâmia, Egito e Hebron, cuidavam dos seus descendentes como sendo presentes divinos, tendo o maior respeito pelos mesmos. Nestes povos, a amamentação era de extrema importância, uma vez que se considerava que “preservava a vida” dos descendentes. Assim, apenas se recorria a amas de leite em crianças órfãs ou quando a progenitora não tivesse condições de originar leite, para a sua descendência (6).

Com o surgimento do Império Romano, a cultura greco-romana tornou-se dominante e as crianças perderam significativamente o seu valor. A partir desta época, as famílias celebravam contratos com amas de leite, que levavam os bebés das suas próprias casas e os devolviam aos pais anos mais tarde. Este costume acabou por se

espalhar por todas as colónias gregas e romanas, passando a ser aceite por toda a Europa (7).

Com o passar dos anos, foram surgindo filósofos, tais como Avicena, Galeno e Hipócrates, que consideravam o leite materno o melhor alimento para o lactente e que a amamentação ajudava a estabelecer e fortalecer um vínculo afetivo entre mãe e filho, que evitava problemas de saúde futuros. Durante esta época, foram criados diversos movimentos a favor da amamentação e contra o uso de amas de leite, tendo este costume caído em desuso. As mulheres que não pudessem amamentar usavam o leite de origem animal, como principal substituto (4,8).

Séculos mais tarde, em 1748, foi pela primeira vez descrito o colostro, sendo reconhecido como uma substância capaz de prevenir doenças tanto na mãe como no bebé. Foi descrito no livro “An Essay about Nursing, and the Management of Children, from Their Birth to Three Years of Age”, por Cadogan (9,10).

Durante o século XIX, médicos e cientistas verificaram que o leite de origem animal, não seria o ideal para a alimentação de um bebé, podendo colocar a vida do mesmo em risco. Após observação destes factos, em 1874, foi produzida a primeira fórmula artificial completa para lactentes. O surgimento do leite de fórmula, mudou bastante a perceção sobre a amamentação, o que incluiu uma diminuição da sua popularidade, que se verifica até aos dias de hoje (10). Apenas nos últimos anos se começou a perceber um maior reforço da amamentação e como tal, a percentagem de bebés que são amamentados em exclusivo até aos 6 meses de idade voltou a subir, principalmente nos países desenvolvidos, uma vez que foi nestes que a incidência do uso de leite de fórmula, se havia tornado mais popular (4).

Atualmente, a OMS, recomenda que as mães amamentem os bebés em exclusivo até aos 6 meses de idade. Após os 6 meses devem ser introduzidos alimentos sólidos, tais como cereais, frutas, legumes e proteínas animais. A consistência dos alimentos deve ser introduzida de forma gradual, iniciando-se no líquido para progredir para sólido. Após os 6 meses de idade a amamentação e o leite materno continuam a ser considerados uma parte importante da dieta do lactante até aos 2 anos de idade (11).

4.2. Anatomia da Mama

A mama é composta por diversos tipos de tecidos, sendo eles o tecido glandular epitelial, o tecido celuloadiposo, o tecido conjuntivo fibroso, também denominado de estroma, que atravessa e rodeia o tecido glandular, e a pele (4). O tecido glandular é constituído por 12-20 lobos secretores, que se separam por bandas fibrosas (ligamentos de Cooper). Estes lobos são constituídos por lóbulos que consistem em glândulas tubuloalveolares. Cada lobo é drenado por um canal excretor próprio, denominado de canal ou ducto lactífero, demonstrado nas figuras 4.1 e 4.2. Antes de atingirem a papila mamária (comummente denominada de mamilo), os ductos lactíferos vão alargando, formando os seios lactíferos, local onde o leite é armazenado. Cada seio lactífero converge para a papila mamária, de modo retilíneo, abrindo orifícios arredondados na sua extremidade. Ao conjunto destes orifícios, dá-se o nome de área crivosa (4,12,13).

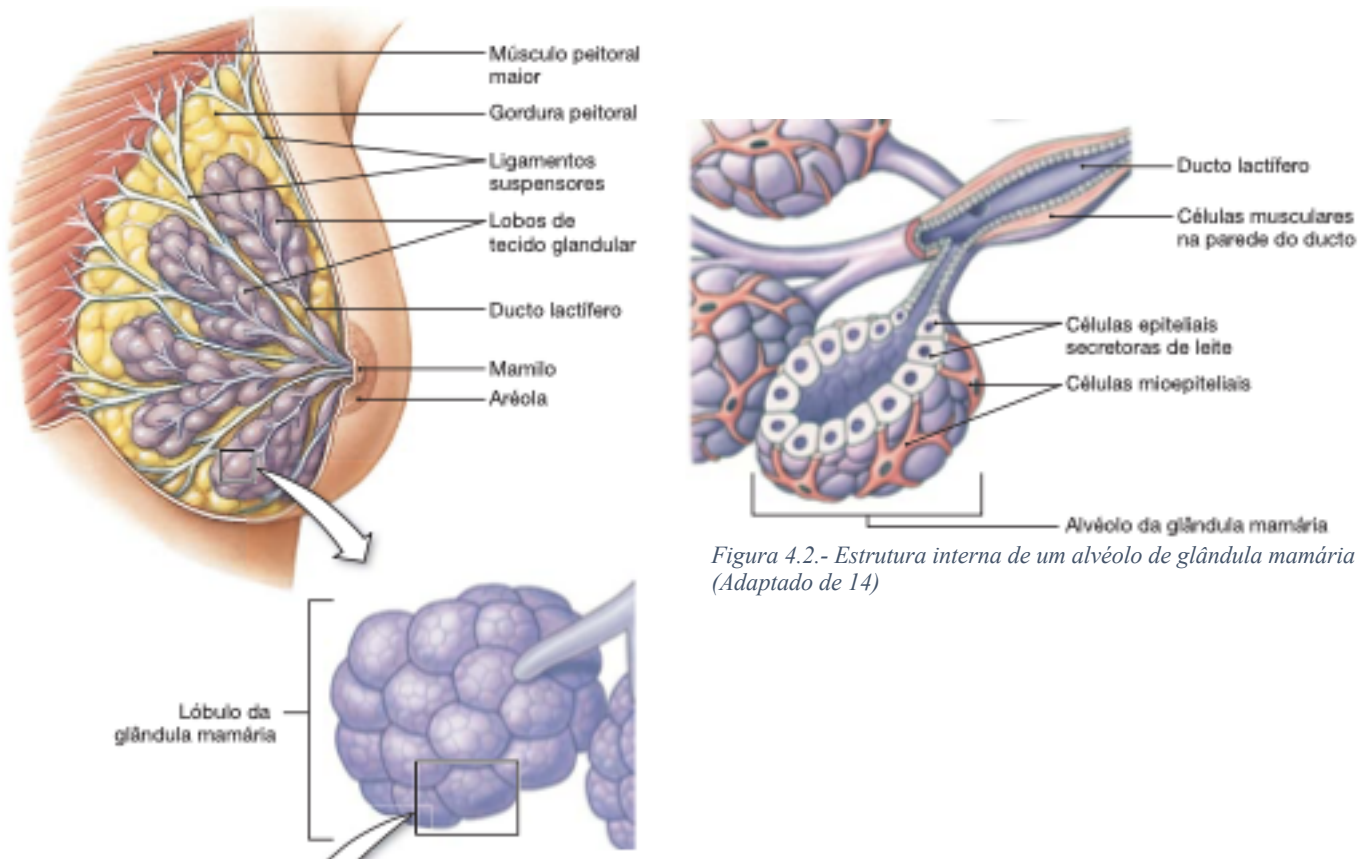


Figura 4.1. - Anatomia da mama e diferentes componentes. (Adaptado de 14)

O tecido celuloadiposo, reveste totalmente o tecido glandular epitelial e pode ser antero-superficial, situado entre a glândula e a pele, e posterior, denominado de bolsa serosa ou espaço retro mamário, entre a base da glândula e a aponevrose do grande

peitoral, demonstrado na figura 4.3. O maior aumento do tecido celuloadiposo ocorre durante a puberdade, decorrente do estímulo de estrogénio e progesterona. Este estímulo promove o processo de diferenciação das células mesenquimais no estroma interlobar em adipócitos, que por sua vez, passam a acumular lípidos e a aumentar o seu tamanho (4,12-13,15).

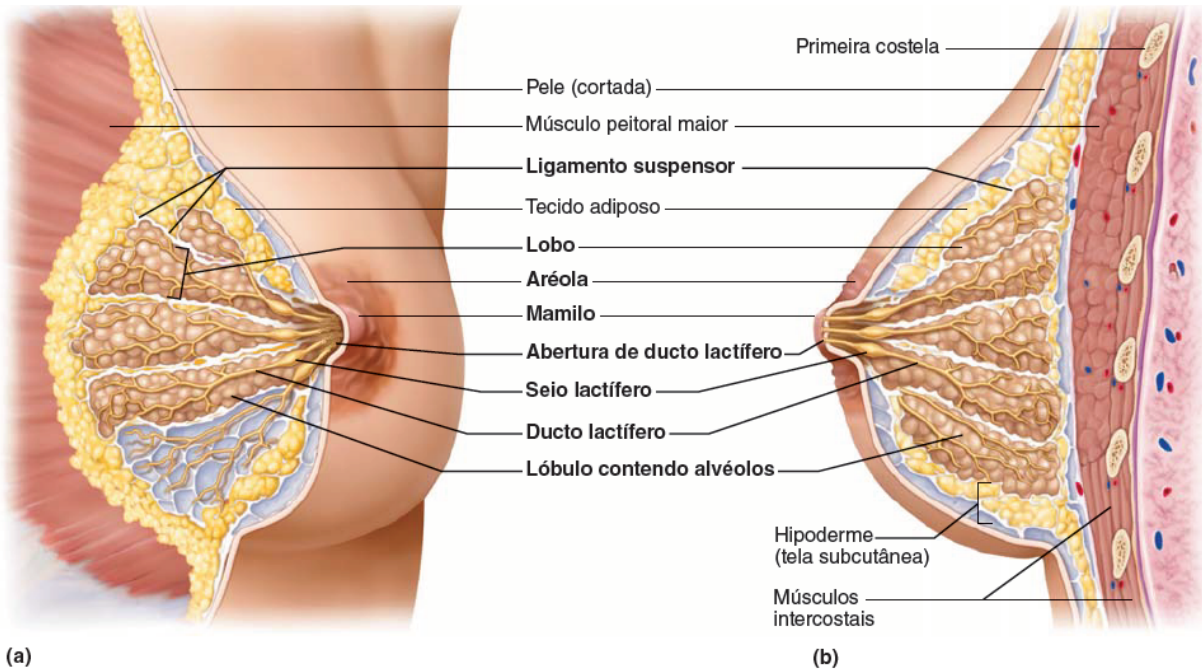


Figura 4.3. - Estrutura de glândula mamária lactante (secretora de leite). (a) Vista anterior de uma mama parcialmente dissecada. (b) Corte sagital de uma mama. (Adaptado de 16)

O tecido conjuntivo fibroso estende-se desde a bolsa serosa retro mamária até à derme, por entre os lobos e os canais lactíferos. É bem desenvolvido na parte superior da mama de forma a conseguir sustentar o peso da mesma e denomina-se de ligamento suspensor da mama ou ligamento de Cooper (4).

A pele recobre todo a superfície do nosso corpo, sendo que na mama não é exceção. Nesta, estão presentes a papila mamária e a aréola. A pele que as recobre apresenta não só uma superfície enrugada, contendo glândulas sudoríparas e sebáceas que, por sua vez, são organizadas em pequenas elevações, denominados de tubérculos areolares, como também uma elevada concentração de melanócitos que causam uma coloração mais acentuada. As glândulas sebáceas, também denominadas de glândulas de Montgomery, presentes nestas estruturas atuam como lubrificante protetor e facilitam a apreensão da papila mamária pelo lactente, durante o período de amamentação (4,13,15).

4.3. Fisiologia da lactação

A lactação é um processo que começa a ser desenvolvido muito antes do início da amamentação de um recém-nascido. Requer mudanças na composição, forma e tamanho do tecido mamário e ocorre no decorrer de cada processo evolutivo feminino. Inicia-se na puberdade e perdura até ao fim da amamentação. Estas mudanças são influenciadas por uma cascata de mudanças fisiológicas, que são cruciais para o sucesso da amamentação (17-18).

4.3.1. Mamogénese

A mamogénese corresponde ao conjunto de processos físicos e hormonais que são observados no tecido mamário feminino, aquando do início da puberdade (17).

De forma a compreender melhor todos os processos que ocorrem na mamogénese, é necessário recordar o ciclo menstrual da mulher. O ciclo menstrual é um processo complexo que ocorre no organismo feminino e que tem a duração média de 28 dias. Este ciclo, é controlado por hormonas, principalmente o estrogénio e a progesterona, e é dividido em várias fases. A primeira fase denomina-se fase folicular e inicia-se no primeiro dia da menstruação. Durante esta fase, os níveis de estrogénio aumentam e estimulam o desenvolvimento dos folículos, presentes nos ovários, que contêm os óvulos ainda imaturos. A meio do ciclo menstrual, ocorre a ovulação, processo caracterizado pela libertação, num dos ovários, de um óvulo maduro pronto a ser fertilizado por um espermatozoide. Após a ovulação, inicia-se a fase lútea, caracterizada pelo aumento dos níveis de progesterona. Esta hormona é responsável por modificar o revestimento uterino, também denominado de endométrio, para receber uma possível gravidez, caso o óvulo maduro seja fertilizado, tornando o endométrio mais espesso e rico em vascularização, isto é, vasos sanguíneos. Caso não ocorra fertilização, os níveis de estrogénio e progesterona diminuem drasticamente, levando à descamação do endométrio, resultando na menstruação e no início de um novo ciclo menstrual (13, 19-20).

As hormonas estrogénio e progesterona vão desempenhar, não só funções importantes no ciclo menstrual da mulher, como também ao nível da anatomia da mama e do seu desenvolvimento. Com a elevação dos níveis séricos de estrogénio,

durante a fase folicular, dá-se uma indução de proliferação celular que, por sua vez, induz o desenvolvimento dos ductos lactíferos. A proliferação tecidual referida anteriormente, vai condicionar um aumento progressivo do tamanho de tecido mamário, bem como um aumento do número de ductos lactíferos (17-19).

Por outro lado, a secreção de progesterona durante a fase lútea do ciclo menstrual, estimula o desenvolvimento celular dos lobos e lóbulos glandulares e a deposição de lípidos no tecido celuloadiposo. Este desenvolvimento celular, resulta no aumento do número de células glandulares, fundamentais durante a amamentação para a produção de leite, como demonstrado na figura 4.4. Todos os meses, aquando da fase lútea, é evidente um ligeiro aumento do volume mamário, acabando por diminuir com a diminuição dos níveis séricos de progesterona no final desta fase do ciclo (18,20).

As diferenças de tamanho observáveis de mulher para mulher, em nada têm a ver com a quantidade de tecido glandular presente, mas sim com a quantidade de tecido adiposo depositado. Assim sendo, mulheres que apresentem menor volume de tecido mamário, possuem a mesma capacidade de amamentação que mulheres que apresentem maior volume (17).

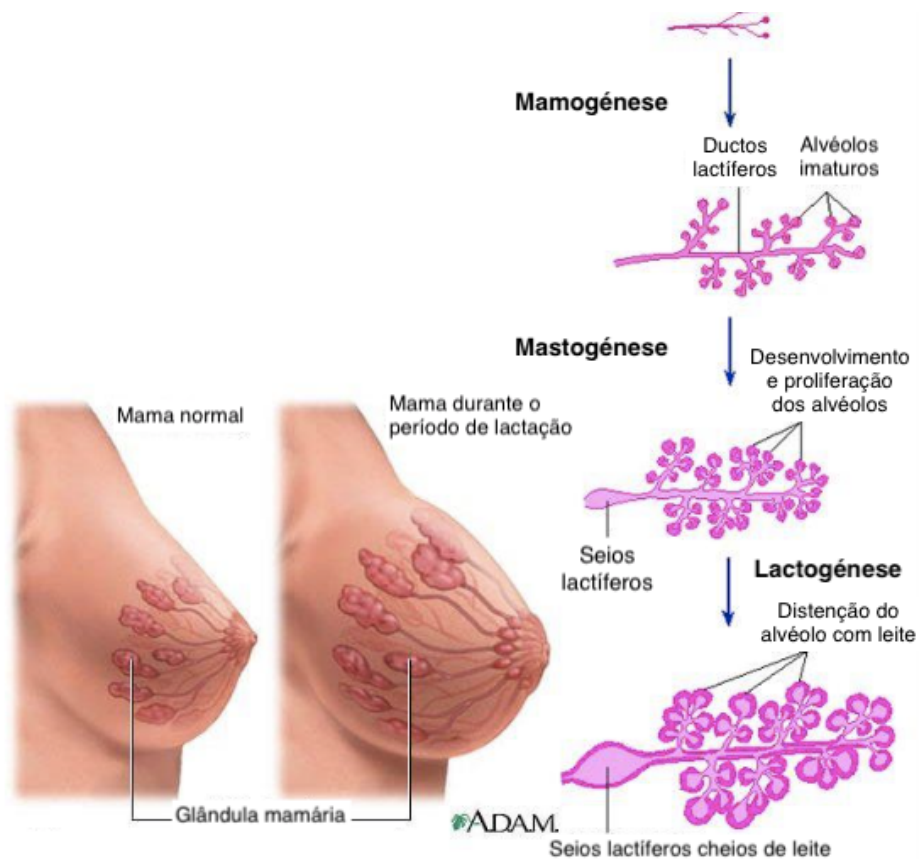


Figura 4.4 - Diferenças de tecidos e hormonas nas fases de Mamogénese, Mastogénese e Lactogénese I e II. (Adaptado de 21)

4.3.2. Mastogénese

A mastogénese corresponde ao conjunto de alterações anatómicas e fisiológicas que ocorrem no tecido mamário durante a gravidez (22).

Após a ovulação, dá-se um aumento dos níveis séricos de estrogénio, o que estimula o aumento de tamanho do epitélio alveolar mamário e, por sua vez, inicia-se a secreção de componentes do leite materno. Durante a segunda semana de gravidez, por ação do corpo lúteo, dá-se a secreção de mais estrogénio e progesterona, como se observa na figura 4.5. A partir da sétima semana de gravidez, a placenta passa a produzir estas hormonas em maior quantidade(22-23).

Anteriormente à gravidez, a proporção de tecido adiposo é superior à de tecido glandular. No entanto, esta proporção é alterada, com o aumento do tecido glandular e ductal, no primeiro trimestre de gravidez, devido ao aumento de estrogénio em circulação (22).

Cerca de 8 semanas após a ocorrência da fertilização, os trofoblastos, que mais tarde dão origem à placenta, produzem a hormona gonadotrofina coriónica humana (hCG) que, para além de ser um bom indicador para os testes de gravidez, por se encontrar em concentrações bastante elevadas no soro e urina da mulher, também é responsável, até às doze semanas de gravidez, por prevenir a degradação do corpo lúteo e a estimulação do mesmo para a continuação de produção de

progesterona e estrogénio. A partir das doze semanas, a produção destas hormonas é feita de forma totalmente independente na placenta, ocorrendo a degradação total do corpo lúteo, como demonstrado na figura 4.5. A hCG é bastante importante, visto que os níveis de estrogénio têm de se manter elevados de forma a estimularem um aumento de número e tamanho das células lactotróficas presentes na zona anterior da hipófise (glândula pituitária) no cérebro. Este estímulo resulta na síntese e

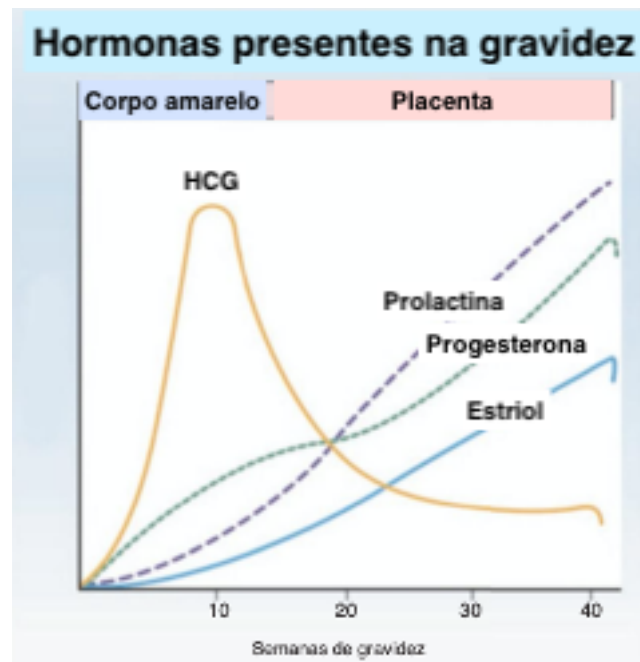


Figura 4.5 - As Hormonas durante a gravidez. HCG, Prolactina, Progesterona e Estriol. (Adaptado de 24)

secreção de outra hormona bastante importante que é a prolactina (12,22). A prolactina, é a hormona responsável pela indução da lactação nos lóbulos e lobos glandulares mamários, como demonstrado na figura 4.5.

A partir da vigésima semana de gestação, estas estruturas já se encontram suficientemente desenvolvidas, para iniciar a produção de componentes do leite materno, através da estimulação da hormona prolactina (12, 22-23). Durante o segundo e terceiro trimestre de gravidez, os níveis séricos de estrogénio e progesterona continuam a aumentar, assim como a prolactina. Como tal, o estrogénio e progesterona continuam a estimular a expansão e dilatação do sistema ductal e, ao mesmo tempo, inibem a produção de leite materno durante a gravidez. Já a prolactina estimula a produção de colostro, leite que é produzido durante a gravidez e libertado no fim da mesma ou na fase inicial pós-parto, bastante rico em células imunitárias e plasma e pobre em lípidos. Isto acontece porque com o aumento do volume mamário, efetua-se uma resposta hormonal que envolve a acumulação de linfócitos, eosinófilos e plasmócitos no tecido conjuntivo e que são responsáveis pela libertação de células imunitárias para os lóbulos e lobos glandulares mamários (12,22).

As principais alterações observáveis numa gestação ao nível da anatomia da mama são, o escurecimento e aumento de tamanho da aréola, aumento de volume mamário e maior proeminência das glândulas de Montgomery. Todas estas alterações, são indícios de que o corpo da mulher está pronto para a lactação e falhas nestas alterações podem ser indicadores de que poderá ocorrer uma produção inadequada de leite (12,23).

4.3.3. Lactogénese

A lactogénese corresponde ao processo de desenvolvimento e maturação das células alveolares, que passam a denominar-se de lactócitos, presentes nas glândulas mamárias e que as capacitam para a secreção de leite. Este processo ocorre em duas etapas: a lactogénese I (iniciação da secreção) e a lactogénese II (ativação da secreção) (12, 25).

A lactogénese I ocorre ao mesmo tempo que as fases finais da mastogénese, decorrendo durante a segunda metade da gravidez. Como observado anteriormente, os níveis de prolactina, estrogénio e progesterona, aumentam bastante no final da

gravidez, o que vai proporcionar a estimulação de secreção de pequenas quantidades de leite, e no final da gravidez, o início da produção de colostro (12, 22).

A lactogênese II inicia-se no pós-parto, com a produção abundante de leite. Após a saída da placenta, durante o parto, dá-se uma queda elevada de progesterona e estrogênio e os níveis de prolactina, cortisol e insulina encontram-se extremamente elevados, o que vai estimular o início desta fase. Usualmente, dois ou três dias após o parto, a maioria das mulheres apresenta um volume mamário mais elevado, juntamente com a produção abundante de leite (23,25).

A lactação, é mantida pela retirada regular do leite e estimulação do mamilo, que desencadeia a libertação de prolactina da glândula pituitária anterior e de oxitocina da glândula pituitária posterior, como demonstrado na figura 4.6. Para a síntese e secreção contínua de leite, a glândula mamária deve receber estes sinais hormonais, e, embora a prolactina e a oxitocina atuem independentemente em diferentes recetores celulares, a sua ação combinada, é essencial para o sucesso da lactação (figura 4.6)(22-23).

A prolactina é uma hormona polipeptídica sintetizada pelas células lactotróficas na hipófise anterior e é estruturalmente semelhante à hormona de crescimento. É controlada, principalmente, pelos fatores inibitórios hipotalâmicos, como a dopamina, que atuam na subclasse D2 dos recetores de dopamina presentes nos lactotrófos. A prolactina, estimula o crescimento ductal da glândula mamária a proliferação de células epiteliais e induz a síntese de proteínas do leite. O esvaziamento da mama provocado pela sucção do bebé, é considerado o fator predominante para esta estimulação. A concentração de prolactina, aumenta rapidamente aquando da sucção do mamilo pelo bebé, por ação das terminações nervosas localizadas neste local (12,22).

Uma vez estabelecida e mantida a lactação, a produção de leite é regulada por fatores físicos e bioquímicos. Se o leite não for ejetado para fora da mama, a pressão intramamária aumenta, assim como o inibidor de *feedback* da lactação (IFL), levando a uma menor produção de leite e início da involução mamária. O IFL corresponde a uma glicoproteína de baixo peso molecular, sintetizada pela glândula mamária e secretada para o leite. Esta substância bloqueia de forma reversível a síntese de proteínas pelas células mamárias (22-23). Se o leite materno for removido, o que ocorre como consequência da amamentação, este inibidor é também removido e a secreção de leite é retomada. O papel do IFL, é regular a quantidade de leite produzida

que, por sua vez, é determinada pela quantidade de leite que o bebê ingere, em outros termos, a quantidade da qual o bebê necessita (23).

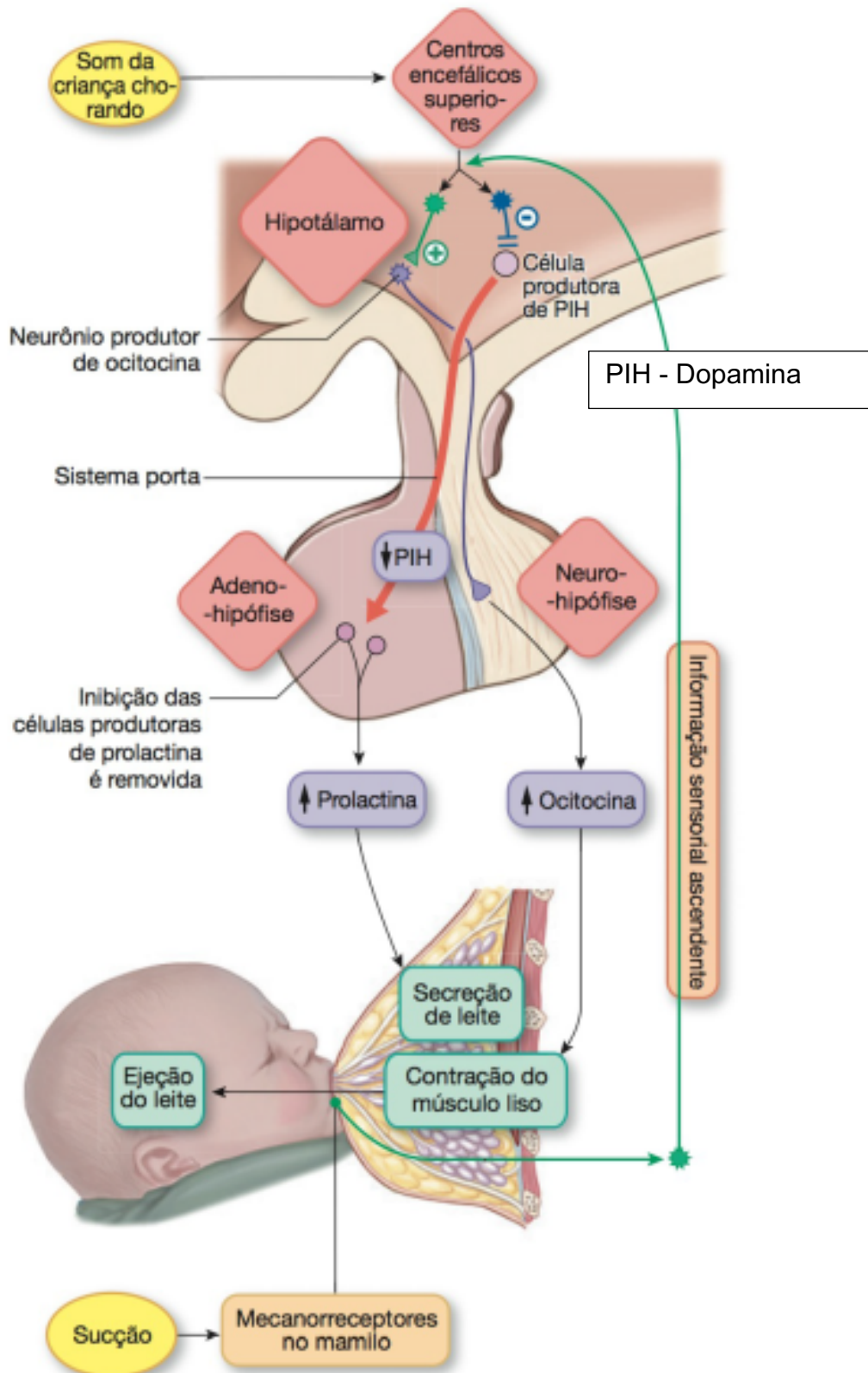


Figura 4.6. - Controle hormonal da secreção e ejeção do leite materno. (Adaptado de 14)

4.3.4. Lactoejeção

A lactoejeção, também denominada ejeção do leite, corresponde ao processo de descida do leite do lúmen alveolar para os ductos lactíferos, resultando no fornecimento do leite para o bebê. Como visto anteriormente (figura 4.6), a oxitocina está envolvida na ejeção do leite. A estimulação tátil do mamilo provocada pela sucção do bebê, leva a que sejam enviados sinais aferentes ao hipotálamo que desencadeiam a libertação de oxitocina. Isto resulta na contração das células epiteliais que forçam o leite a entrar nos ductos lactíferos e a sair pelo mamilo. Esta hormona também tem um efeito psicológico, que inclui a indução de um estado de calma e redução do stress. Para além destes efeitos, pode aumentar os sentimentos de afeto entre mãe e filho, sendo um fator importante no vínculo afetivo materno (12,26).

5. Leite materno e sua composição

O leite materno, como está descrito anteriormente, é considerado uma substância provida de proteínas, lípidos e oligossacarídeos, que atende as necessidades biológicas, nutricionais e imunológicas do recém-nascido. No entanto, a sua composição, em cada momento depende de diversos fatores, variando de lactante para lactante (27). Os fatores que podem influenciar a composição do leite variam, desde a dieta nutricional da lactante, o período de lactação em que se encontra, tempo de gestação, genótipo da lactante, bem como a idade da mesma (28).

Relativamente ao período de lactação, a composição do leite pode dividir-se em três diferentes tipos, que apresentam denominações distintas: colostro, leite de transição e leite maduro, de acordo com a figura 5.1. Estes tipos de leite, não são totalmente independentes uns dos outros, isto é, evoluem de uma designação para outra, sem existir um ponto específico de transição. No entanto, é possível distinguir a existência de diferentes tipos de leite materno, devido à composição que apresentam (27,29). A seguir descrevem-se com mais detalhe as características de cada um dos tipos de leite.

5.1. Colostro

O colostro é o primeiro leite a ser produzido pelas glândulas mamárias e, apesar da sua composição não ser a mesma que a do leite maduro, é o leite, que apresenta maior importância, uma vez que é rico em compostos bioativos, tais como imunoglobulina A (IgA), lactoferrina e leucócitos. O elevado teor destes compostos, comprova a importância do colostro, uma vez que é um leite com elevada atividade imunológica e que vai ajudar a desenvolver o sistema imunitário do recém-nascido, que na altura do nascimento está extremamente fragilizado (27-28).

Assim sendo, pode-se dizer que o colostro tem um papel muito mais importante a nível imunológico, do que nutricional. A produção do colostro, como está acima descrito, inicia-se em torno da vigésima semana de gravidez e a descida do mesmo, ocorre umas horas após o parto. Apresenta um aspecto espesso e uma coloração amarela ou transparente, de acordo com o demonstrado na figura 5.1, que por vezes induz a lactante a sentir que não está a produzir leite suficiente, ou que o leite que

produz não é nutricionalmente completo. No entanto, esta ideia é totalmente errada, uma vez que este leite contém os mesmos constituintes que o leite maduro, apresentando, porém, maior concentração de proteínas e menor concentração de lípidos (28-29).

Este leite apresenta ainda outras funções, tais como, estimulação da maturação do sistema digestivo do lactente, devido à presença de fatores de crescimento que preparam o intestino para digerir e absorver o leite maduro, bem como impedir a absorção de proteínas não digeridas. Para além disto, o colostro apresenta propriedades laxantes que auxiliam a eliminação do mecónio, conhecido como a primeira defecação do recém-nascido e que deve acontecer com antecedência de forma a evitar situações patológicas, tais como icterícia (17,27).

5.2. Leite de transição

A partir do quinto dia após o parto, o colostro evolui gradualmente para o leite de transição. A composição deste leite vai evoluindo progressivamente, entre o sexto e décimo quinto dia pós-parto, como demonstrado na tabela I. Durante esta transição, observa-se o aumento da concentração de lípidos e de lactose e a diminuição de compostos bioativos e proteínas. Nesta fase da amamentação, há uma elevada produção de leite, uma vez que o organismo materno, ainda não consegue controlar de forma completa a produção de leite de acordo com o estímulo do lactente (27).

5.3. Leite maduro

Duas semanas após o parto, o leite evolui na sua totalidade e torna-se em leite maduro. Este leite contém todos os nutrientes necessários para o desenvolvimento físico e cognitivo do recém-nascido. É constituído por macronutrientes, tais como proteínas, lípidos e carboidratos, e micronutrientes, dos quais, essencialmente, vitaminas e minerais, de forma perfeitamente equilibrada e que garante a nutrição alimentar do lactente durante os primeiros 6 meses de vida de forma exclusiva (27,30).

Apesar da composição do leite maduro não variar muito ao longo deste tempo, ocorrem alterações durante a mamada. Desta forma, existem duas denominações, o leite maduro do começo da mamada e o leite maduro do fim da mamada. As principais

diferenças são, no início da mamada o leite é mais aguado e de tonalidade acinzentada, sendo rico em proteína, lactose, vitaminas, minerais e água, enquanto no final da mamada o leite já apresenta uma tonalidade mais branca, sendo mais espesso e mais rico em lípidos, este é o leite que fornece mais energia para o lactente. Desta forma, é importante manter a mamada na mesma mama, até que o lactente pare espontaneamente de mamar (30).

Quadro 5.1- Diferenças do leite, segundo as suas fases.

Fases do leite		Aparência	Composição
<i>Colostro</i>	Primeiros 5 dias	Amarelado e com transparência	Na sua maioria, proteínas e imunoglobulinas
<i>Leite de transição</i>	Do 6º ao 15º dia	Mais volumoso, porém ainda com tonalidade amarelada	Menor quantidade de proteínas e maior presença de lípidos e carboidratos
<i>Leite maduro</i>	A partir do 15ª dia	Consistente e de coloração esbranquiçada	Lípidos, nutrientes e carboidratos



Figura 5.1 - Diferenças de aspecto dos diferentes tipos de leite. (Adaptado de 27)

6. Benefícios da amamentação

Como já foi descrito anteriormente a amamentação é uma prática fundamental para o bem-estar e desenvolvimento saudável do lactente, trazendo benefícios, não só para este, como também para a lactante. Além de ser um método de conexão emocional entre mãe e filho, a amamentação oferece uma série de vantagens nutricionais, imunológicas e emocionais (32).

De seguida serão abordados os principais benefícios da amamentação. O primeiro benefício, e um dos principais, é o facto de a amamentação ser a nutrição adequada para o lactente. O leite materno é considerado o alimento ideal para o lactente, desde o nascimento até aos seis meses de idade. É rico em todos os nutrientes necessários para o crescimento e desenvolvimento do bebé, como proteínas, gorduras, carboidratos e vitaminas. E mais, o leite materno é facilmente digerível, contribuindo para uma melhor absorção dos nutrientes pelo organismo do lactente (32).

Adicionalmente, o leite materno funciona como uma proteção contra infeções. Contém anticorpos e outros componentes do sistema imunitário que ajudam a proteger o lactente contra uma série de infeções responsáveis por condições, que incluem doenças respiratórias, diarreia, otite média e infeções urinárias. Estes anticorpos, são transmitidos pela lactante para o lactente, através do leite, fortalecendo o sistema imunitário do recém-nascido (33).

Outro benefício comprovado do aleitamento materno, é a redução do risco de alergias no lactente. Estudos científicos têm vindo a comprovar que a amamentação exclusiva nos primeiros meses de vida, está associada a um menor risco de desenvolvimento de alergias, como dermatite atópica, asma e alergias alimentares. Este processo acontece devido ao facto de o leite materno possuir substâncias imunomoduladoras, que ajudam a regular a resposta alérgica do organismo do bebé (32-33).

A lactante também retira benefícios do processo de aleitamento e amamentação, que trazem vantagens para a sua saúde. Durante a amamentação, o útero da lactante contrai, ajudando a reduzir o sangramento pós-parto e a recuperar o tamanho normal mais rapidamente. Além disso, a amamentação exclusiva nos primeiros meses, está associada a uma redução do risco de desenvolvimento de cancro da mama, cancro do ovário e diabetes tipo II (33).

Por fim, e não menos importante, a amamentação fortalece de forma impactante, o vínculo emocional entre a lactante e o lactente. O contacto pele a pele e o olhar mútuo durante a amamentação, estimulam a libertação de hormonas, como a oxitocina. Esta hormona proporciona uma sensação de bem-estar, relaxamento e vinculação emocional entre a mãe e o bebé (32-34).

7. Fármacos e amamentação

Com muita frequência, surge a necessidade de administrar fármacos a lactantes, levando, muitas vezes, a que as mulheres deixem de amamentar os bebés, por receio de a medicação administrada ser prejudicial para o lactente, devido à escassa informação no que diz respeito à segurança dos medicamentos em causa.

Assim, a prescrição farmacológica durante a amamentação, deve ser realizada com base na ponderação risco *versus* benefício. De forma a conhecer os riscos e os benefícios, é necessário ter conhecimento científico acerca do fármaco a ser administrado e de todas as variantes a considerar, tanto na mãe como no lactente.

Os próximos capítulos abordam todos estes fatores de forma mais detalhada.

7.1. Farmacocinética pediátrica

A faixa etária pediátrica, apresenta características diferentes em termos sociais, comportamentais, psicológicos e fisiológicos em comparação com um ser humano adulto. Na pediatria, nem sempre é suficiente tratar as mesmas doenças, alterando apenas a dosagem de fármaco, uma vez que se deve encarar um bebé ou criança, como um grupo completamente diferente e independente de um adulto (35).

O crescimento não é um processo linear e durante os primeiros meses de vida, ocorrem imensas modificações no organismo, a nível anatómico, fisiológico e bioquímico, com implicações diretas na farmacocinética dos fármacos, conduzindo a alterações nas respostas farmacodinâmicas (35).

A farmacocinética possui quatro fases essenciais: absorção, distribuição, metabolismo e excreção.

7.1.1. Absorção

A absorção de um fármaco, está dependente da passagem do mesmo pela membrana plasmática de forma a chegar à corrente sanguínea. Assim, depende de vários fatores, como por exemplo, a via de administração e as características da mesma, o grau de ionização do fármaco, a massa molecular, entre outros fatores que serão abordados posteriormente (35-36).

Existem diversas vias de administração de fármacos, que incluem via oral, intravenosa, intramuscular, subcutânea, sublingual, bucal, retal, vaginal, ocular e nasal, entre outras. No entanto, no que se refere à amamentação, o fármaco após passar para o leite, será administrado ao lactente por via oral (36-37).

Assim, na administração por via oral, o fármaco vai ser absorvido ao nível do sistema gastrointestinal e esta absorção depende de vários fatores (36):

- pH gástrico: Ao contrário do que se observa num adulto, o pH gástrico nos primeiros tempos de vida de um bebé, é mais neutro, o que pode influenciar a ação de alguns fármacos. Só a partir dos dois anos de vida, é que o pH gástrico, se assemelha ao que é observado num adulto.
- Esvaziamento gástrico: Num recém-nascido o esvaziamento gástrico é mais lento, o que pode afetar a biodisponibilidade do fármaco. O fármaco permanece mais tempo em contacto com a mucosa, podendo aumentar o seu grau de absorção.
- Trânsito intestinal: O trânsito intestinal encontra-se mais reduzido devido à diminuição da motilidade e do peristaltismo intestinal, para além disso, a mucosa intestinal ainda é imatura, o que favorece a permeabilidade e, conseqüentemente, a absorção.

7.1.2. Distribuição

A distribuição é o processo pelo qual o fármaco se distribui por todo o organismo para exercer o seu efeito terapêutico. Pode ser calculada através do volume de distribuição, que é um parâmetro farmacocinético, que relaciona a quantidade de fármaco que existe no organismo e a sua concentração(35-36).

Nos lactentes, o volume dos compartimentos aquosos é superior em comparação com um indivíduo adulto, pelo que é um aspeto a ter em consideração quando se administram fármacos a esta faixa etária (37).

Outro ponto a ter em consideração, é a permeabilidade dos tecidos, como por exemplo, a barreira hematoencefálica, que é bastante permeável em crianças e bebés, permitindo a passagem de alguns fármacos lipossolúveis que acabam por exercer efeitos tóxicos a nível cerebral (36).

7.1.3. Metabolismo

O metabolismo é o processo pelo qual o fármaco é transformado de forma a ser eliminado do organismo (36).

A maioria dos fármacos apresentam características lipofílicas, como tal o organismo humano, tem como principal necessidade a conversão destes fármacos em substâncias hidrossolúveis, para poderem ser posteriormente excretados. Esta conversão é denominada de biotransformação, reação catalisada por um grupo específico de enzimas de conversão, cujo grau de atividade, depende da constituição genética do indivíduo, da idade, do desenvolvimento, entre outros aspetos. As reações de biotransformação, ocorrem principalmente no fígado, e podem dividir-se em reações de fase I (oxidação, redução, hidrólise e desmetilação) e reações de fase II (conjugação, acetilação e metilação) (36).

Nos bebés, o metabolismo hepático está reduzido, o que se deve principalmente à existência de um fluxo hepático reduzido derivado de uma imaturidade do fígado, baixa capacidade e carga enzimática e diminuída excreção biliar, conduzindo a uma diminuição da *clearance* hepática, levando assim, à acumulação de fármacos no organismo. (36-37)

7.1.4. Excreção

A excreção é o processo que permite a eliminação de fármacos e/ou metabolitos dos fármacos, sendo o rim o principal órgão responsável pela excreção. Os fármacos podem ser eliminados sob a sua forma inalterada, ou como metabolitos, ativos ou inativos. Na altura do nascimento, o rim é anatómica e funcionalmente imaturo, fazendo com que alguns fármacos, não sejam corretamente eliminados (36).

7.2. Mecanismos de passagem de fármacos para o leite materno

A compreensão dos mecanismos pelos quais o fármaco atravessa a barreira mamária e chega ao leite materno, é essencial para avaliar os possíveis riscos para o lactente. De entre os mecanismos de passagem transmembranar, podem-se destacar a difusão simples ou passiva e a difusão facilitada, tal como em qualquer outro processo de passagem através de membranas (38-39). O transporte ativo e os restantes mecanismos de passagem de fármacos não se tornam relevantes, uma vez que não têm expressão ao nível da passagem dos fármacos pelas membranas celulares dos ductos lactíferos. De facto, a maioria desses mecanismos atua contra o gradiente de concentração e envolve gastos energéticos, não tendo influência no transporte de fármacos para o leite materno.

A difusão simples é o mecanismo pelo qual os fármacos atravessam a membrana celular do epitélio mamário por diferenças de concentração. A maioria dos fármacos que possuem características lipofílicas e baixo peso molecular, conseguem atravessar a membrana por este processo. Os fármacos são absorvidos pelos capilares sanguíneos no tecido mamário e subsequentemente passam para o leite materno. A difusão simples, é um processo passivo e ocorre de forma proporcional à concentração do fármaco no sangue materno (39).

A difusão facilitada, é um mecanismo que envolve a ajuda de transportadores específicos presentes na membrana celular. Estes transportadores auxiliam a passagem de fármacos através da membrana. Alguns transportadores podem ser encontrados no epitélio mamário, permitindo que determinados fármacos sejam secretados ativamente no leite materno. Este mecanismo é menos relevante, em comparação com a difusão simples, porém, pode ser importante para certos fármacos (39-40).

Do acima referido, se percebe que a passagem de fármacos para o leite materno depende de características dos fármacos, mas também outros fatores, como o pH do leite e a duração da amamentação, afetam o processo. A influência destes fatores será descrita em maior detalhe, mais adiante. Para além disso, cada fármaco possui uma taxa específica de transferência para o leite materno, o que pode resultar em diferentes níveis de exposição para o lactente.

7.3. Métodos de estimativa da excreção de fármacos para o leite materno

Com o avançar do conhecimento científico, tornou-se necessário quantificar e determinar a concentração de fármaco nos diversos tecidos do organismo. Como tal, foram desenvolvidos métodos de estimativa da quantidade de fármaco presente nesses mesmos tecidos. A partir do momento que foi necessário estimar a quantidade de fármaco no leite materno, e, conseqüentemente, quanto desse fármaco passaria para a corrente sanguínea do lactente, estes métodos tiveram de ser adaptados de forma a responder às questões emergentes.

As medidas mais comumente utilizadas na avaliação de fármacos no leite materno são: a razão leite/plasma, a dose absoluta e a dose relativa no lactente (41).

7.3.1. Razão Leite/Plasma

A razão Leite/Plasma, aplica-se para estimar a quantidade de fármaco que é transferido para o leite materno. Trata-se da divisão da concentração de determinada substância no leite materno, pela concentração dessa mesma substância no plasma materno (42).

$$\text{Razão Leite/Plasma} = \frac{\text{Concentração de Fármaco no leite}}{\text{Concentração de Fármaco no plasma}}$$

Uma razão leite/plasma superior a 1 indica que a concentração de fármaco é superior no leite relativamente ao soro e que pode indicar, que se acumula no leite materno, ao passo que, uma razão leite/plasma inferior a 1, significa que pequenas quantidades de fármaco chegam ao leite materno (42-43). No entanto, esta fórmula não leva em consideração muitos fatores importantes, que podem influenciar a quantidade de fármaco presente no leite materno.

Primeiramente, a concentração do fármaco no leite, pode variar dependendo de fatores como a quantidade de leite produzida, o tempo decorrido desde a administração do fármaco e as características farmacocinéticas individuais do próprio fármaco. Além do mais, o leite materno é um fluido complexo que pode conter substâncias endógenas e exógenas, que podem interagir com o fármaco, afetando a sua disponibilidade e excreção (4, 35, 42).

Outro aspeto crítico, é que a razão leite/plasma, não leva em consideração a absorção e a biodisponibilidade do fármaco pelo lactente. A quantidade de fármaco que realmente chega ao lactente e a sua capacidade de metabolizá-lo, podem ser muito diferentes, daquelas estimadas por esta equação. Portanto, usar esta fórmula como indicador único, pode ser enganoso e potencialmente perigoso (36-37, 44). Além disso, a fórmula acima apresentada, não tem em conta os efeitos do fármaco no lactente. Dois fármacos com razões leite/plasma semelhantes podem apresentar perfis de segurança muito diferentes para o lactente. Como tal, é importante avaliar cada fármaco individualmente, considerando a sua toxicidade potencial, os riscos e benefícios para a lactante e o lactente, e a possibilidade de existirem alternativas mais seguras para ambos (42).

7.3.2. Dose absoluta no lactente

A dose absoluta no lactente corresponde à medida de fármaco que foi ingerida pelo lactente e pode ser calculada através da multiplicação da concentração de fármaco no leite, com o volume deste mesmo leite consumido pelo lactente (42).

$$\text{Dose absoluta no lactente} = \text{Concentração de Fármaco no leite} * \text{Volume de leite consumido}$$

A determinação das variáveis presentes na fórmula anteriormente apresentada, é bastante difícil e a obtenção de valores precisos, nem sempre é possível. Assim, na maioria das vezes, são utilizados valores aproximados que se conhecem através de estudos clínicos. Para fármacos menos conhecidos e pouco estudados, nem sempre é possível aplicar esta fórmula (42).

7.3.3. Dose relativa no lactente ou percentagem de dose materna

A dose relativa no lactente (RID) é o parâmetro clínico mais utilizado e mais preciso, no que diz respeito à exposição do lactente aos fármacos. É calculada através da seguinte fórmula (42):

$$\text{Dose relativa no lactente (\%)} = \frac{\text{Dose absoluta no lactente}}{\text{Dose materna}} * 100$$

A RID calcula a percentagem de dose materna de fármaco, que alcança o lactente através do leite materno. Para ser calculada com precisão, é necessário conhecer o volume de leite ingerido pelo lactente e o peso da lactante (37,40). De forma a facilitar o cálculo, o grupo de trabalho sobre fármacos e lactação humana da OMS, padronizou o volume de leite diário como sendo 150 ml/kg. O peso materno foi assumido entre os valores de 60 kg e 70 kg. Assim, os cálculos obtidos para cada fármaco, estão padronizados com base nestes valores, apesar de existirem individualidades e daí poderem advir RID's diferentes de lactente para lactente (42,44-45). Fármacos com valores de RID inferiores a 10% são, de um modo geral, considerados seguros para administração durante a amamentação, enquanto fármacos com valores superiores devem ser evitados. No entanto, não se deve garantir esta premissa como verdadeira em todos os casos, uma vez que existem fármacos que, por terem um baixo perfil de toxicidade, podem ser administrados durante a amamentação, mesmo que o valor de RID seja superior a 10% (45).

7.4. Vias de administração de fármacos

A via de administração do fármaco desempenha um papel crucial na amamentação e na presença substanciados fármacos no leite materno. Para que o fármaco seja transferido para o leite, é necessário que este esteja presente no plasma materno, ou seja, que chegue à corrente sanguínea da lactante. A transferência de fármaco do plasma materno para o leite, ocorre por meio de processos de difusão passiva e difusão facilitada, e a via de administração utilizada influenciará a velocidade, a extensão e a quantidade de fármaco, que é excretado no leite materno (46, 47).

Existem várias vias de administração de fármacos, cada uma com características específicas que, como referido anteriormente, afetam a absorção, a velocidade de ação e a eficácia do fármaco. As principais vias de administração de fármacos são referidas abaixo:

- Via oral: Os fármacos são administrados por via oral, geralmente na forma de comprimidos, cápsulas ou líquidos. Esta é uma das vias de utilização mais comum.
- Via sublingual: Os fármacos são colocados sob a língua, aí ocorrendo a dissolução e verificando-se absorção direta para a corrente sanguínea.
- Intravenosa (IV): Os fármacos são administrados diretamente na corrente sanguínea através de uma veia. Esta via de administração é caracterizada por ausência de absorção de fármaco e um controlo mais preciso da dose.
- Intramuscular (IM): Os fármacos são injetados no músculo, onde são absorvidos gradualmente pela corrente sanguínea. Mais usual quando se deseja obter uma absorção mais lenta do fármaco, em comparação com a administração intravenosa.
- Subcutânea (SC): Os fármacos são injetados no tecido subcutâneo, geralmente na região abdominal. Também garante uma absorção do fármaco lenta e gradual, uma vez que não há um acesso direto à corrente sanguínea.
- Intradérmica (ID): Os fármacos são injetados na camada superior da pele, geralmente para testes de alergia ou vacinação.
- Nasal: Os fármacos são administrados na cavidade nasal, frequentemente sob a forma de *sprays* ou gotas nasais.

- Oftálmica: Os fármacos são aplicados diretamente na superfície ocular, geralmente sob a forma de colírios ou pomadas oftálmicas.
- Auricular: Os fármacos são aplicados no ouvido, geralmente sob a forma de gotas auriculares.
- Vias transdérmicas: Os fármacos são absorvidos através da pele, existindo absorção sistêmica. Existem sob a forma de cremes, pomadas, adesivos transdérmicos e emulsões. No caso dos adesivos transdérmicos, o fármaco é libertado ao longo do tempo de forma gradual.
- Via tópica: Os fármacos são administrados sob a pele, exercendo ação local. Nestes casos, a concentração de fármaco que alcança a corrente sanguínea é praticamente nula.
- Via pulmonar: Os fármacos são inalados diretamente para os pulmões.
- Via retal: Os fármacos são administrados na cavidade retal, geralmente na forma de supositórios ou enemas.
- Via vaginal: Os fármacos são administrados na cavidade vaginal, sob a forma de óvulos, cremes, géis ou comprimidos.

Quando um fármaco é administrado por via oral, sob a forma de comprimido ou xarope, por exemplo, passa pelo trato gastrointestinal antes de ser absorvido para a corrente sanguínea. Após ser absorvido no intestino, passa para a circulação portal, chegando ao fígado, onde pode sofrer metabolismo hepático de primeira passagem, no qual uma parte da substância é metabolizada antes de atingir a circulação sistêmica. Isto resulta numa menor quantidade de fármaco disponível para ser excretado no leite materno (39, 47-50). No entanto, nem todos os fármacos sofrem metabolismo de primeira passagem de forma significativa. Alguns, são absorvidos de forma inalterada e entram na corrente sanguínea na sua forma ativa, o que aumenta a possibilidade de excreção no leite materno. A presença de enzimas metabolizadoras no tecido mamário, também pode influenciar a quantidade que chega ao leite (39, 49-50).

A administração de fármacos pelas vias mucosas, como olhos, nariz e boca, apresenta várias vantagens, incluindo a administração direta do fármaco no local de ação, evitando o metabolismo hepático de primeira passagem e reduzindo potenciais efeitos adversos sistêmicos. No entanto, durante a amamentação, é importante considerar de que forma estes fármacos são excretados no organismo materno

(39,51). Quando um fármaco é aplicado numa mucosa, é absorvido localmente, em muitos casos acabando por alcançar a circulação sistémica. A quantidade de fármaco que alcançará o leite materno depende da concentração do mesmo no local de aplicação, da taxa de absorção, da taxa de eliminação pelo organismo da mãe. No entanto, em geral, a excreção para o leite materno de fármacos administrados nas mucosas, tende a ser relativamente baixa em comparação com outras vias de administração, uma vez que a absorção sistémica destes fármacos é limitada. Este fator faz com que estas vias sejam uma das vias mais seguras de utilização durante a amamentação (51-53).

A via transdérmica pressupõe a absorção sistémica do fármaco, sendo uma via que requer mais atenção durante a amamentação, uma vez que se têm de ter conhecimento do fármaco e da quantidade deste que chega à corrente sanguínea.

A via de administração tópica, isto é, administração de fármacos diretamente sob a pele, é caracterizada por a inexistência de absorção sistémica e como tal é bastante segura de ser utilizada durante a amamentação.

As vias de administração intravenosa e intramuscular, são as que requerem maior atenção no que se refere ao aconselhamento durante a amamentação. Neste tipo de via de administração, o fármaco não sofre metabolização prévia, chegando à corrente sanguínea em maior quantidade e mais rapidamente. Como foi anteriormente observado, maiores quantidades de fármaco no plasma materno, significam maior probabilidade de excreção no leite materno. Assim, sempre que possível, deve-se escolher outra via de administração (39, 54-55).

A via de administração pulmonar de fármacos, não é uma das vias mais comuns para introdução de medicamentos no organismo, especialmente em comparação com a via oral, transdérmica ou intravenosa. No entanto, em situações em que os fármacos são administrados por via pulmonar, como inalações para tratamento de doenças do foro respiratório, é importante entender o seu possível impacto na presença de fármaco no leite materno. A administração de fármacos por inalação possui algumas vantagens em termos de exposição do fármaco no leite materno, quando comparada com a via de administração oral, uma vez que o fármaco atua de forma localizada nos pulmões e a sua absorção sistémica é limitada, resultando em níveis baixos de fármaco no sangue materno e, por sua vez, reduzida quantidade disponível do mesmo para ser excretado no leite materno (54, 57-58, 60).

7.5. Fatores importantes na transferência de fármacos para o leite materno

A transferência de substâncias, sejam elas fármacos ou outras moléculas, depende de quatro grandes conjuntos de fatores: fatores relacionados com o leite materno, fatores relacionados com a lactante, fatores relacionados com o lactente e fatores relacionados com o fármaco.

7.5.1. Fatores relacionados com o leite materno

O leite materno está sujeito a variadas mudanças desde a concentração de lípidos e proteínas à consistência e coloração que apresenta. Estas mudanças estão intimamente ligadas com as diversas fases da amamentação (28).

A alteração mais significativa e já referida anteriormente, é o colostro em comparação com o leite maduro, que para além de ter uma constituição significativamente diferente, a forma como é obtido, influencia fortemente a presença de uma concentração de fármaco diferente, quando comparada com um leite maduro (27-28).

A fase da mamada, também pode influenciar, isto é, dependendo se a mamada foi meia hora após a toma do fármaco ou três horas após, ou outro, também pode haver uma alteração significativa de concentração de fármaco, uma vez que a concentração de fármaco no soro da lactante, foi aumentando entre duas mamadas e, por consequência, a concentração no leite também aumentou (28,38).

7.5.2. Fatores relacionados com a lactante

Durante os primeiros dias de lactação, quando o leite materno se denomina colostro, as células alveolares encontram-se subdesenvolvidas e o espaço intercelular é mais abundante, o que resulta numa maior concentração de substâncias da lactante em torno das células alveolares (27-28). Estas substâncias, na sua maioria, são células do sistema imunitário (como linfócitos e neutrófilos), imunoglobulinas e proteínas, podendo também, no entanto, ser fármacos. Encontrando-se em maior quantidade no espaço intercelular, estas substâncias serão mais facilmente

transferidas para as células alveolares e, conseqüentemente, para o leite materno (27).

Nesta fase da amamentação, as concentrações de fármacos serão mais elevadas no leite. No entanto, o volume de colostro ingerido nos primeiros dias de vida do bebê é baixo, sendo que a dose absoluta de fármaco passada para o recém-nascido neste período é pequena. Acabando por não existir influência significativa, do facto das concentrações de fármaco no leite, se encontrarem mais elevadas (27,42).

Após o parto e, com a redução dos níveis de progesterona, ocorre uma proliferação das células alveolares e, por consequência, um aumento do seu tamanho, tornando estas células hiperdesenvolvidas e o espaço intercelular reduzido. A partir desta fase a concentração de moléculas presentes no espaço intercelular, as quais passam para as células alveolares, é mais reduzida e, por consequência, a concentração de fármaco presente no leite materno será mais baixa (22-23).

Por outro lado, se a lactante apresentar déficit de metabolização ou excreção do fármaco, este sofrerá uma alteração na sua farmacocinética e poderá encontrar-se em maior quantidade ou durante mais tempo na circulação sanguínea e, conseqüentemente, encontrar-se-á em maior concentração no leite materno. Assim, lactantes com doenças hepáticas ou renais devem ter um cuidado especial na toma de fármacos durante a amamentação, uma vez que estas doenças irão influenciar diretamente a dose absoluta de fármaco no lactente (41).

A via de administração do fármaco à lactante tem elevada relevância neste assunto, uma vez que dependendo da via as concentrações de fármaco na corrente sanguínea, podem ser mais ou menos elevadas, influenciando diretamente a concentração no leite materno (22,41). Assim sendo, a maioria dos fármacos administrados por via tópica, atingem níveis plasmáticos mais reduzidos, acabando por se observar níveis lácteos não mensuráveis. Exemplo destes fármacos são antibióticos, corticosteróides e retinóides aplicados em pequenas áreas cutâneas, que pouco são absorvidos por via tópica e são praticamente indetetáveis no plasma da lactante (41,56).

A variabilidade genética tem forte influência neste fator, uma vez que o tipo de metabolismo e a própria constituição das células mamárias da lactante têm forte influência na concentração de fármaco no plasma e, conseqüentemente, na concentração de fármaco no leite materno (41).

Por fim, determinadas situações ou condições patológicas da lactante podem alterar o tamanho dos espaços intercelulares, aumentando a passagem de substâncias para o leite materno, que em condições normais, não seriam transferidas. Exemplos de casos clínicos, em que se verifica esta situação, são mastites ou exacerbações pós-parto de artrite reumatóide (41,56).

7.5.3. Fatores relacionados com o lactente

Os principais fatores relacionados com o lactente são a idade, que origina alterações ao nível da farmacocinética, e a variabilidade genética (57-58).

As principais etapas de farmacocinética, isto é, a absorção, distribuição, metabolização e excreção, estão dependentes do estado de desenvolvimento de vários sistemas de órgãos, dos quais se destacam os sistemas gastrointestinal, hepático e renal. Nos primeiros anos de vida, estes sistemas ainda não chegaram a um grau de desenvolvimento semelhante, ao de um organismo que alcançou a maturidade. Por esse motivo, quanto menor for a idade do lactente, mais imaturos serão os seus mecanismos farmacocinéticos (59-62).

Prematuros e recém-nascidos são, portanto, mais vulneráveis, razão pela qual será nestes grupos, que estão descritos mais efeitos adversos da administração de medicação materna (48). Os efeitos adversos neurológicos, são dos mais temidos, uma vez que lactentes de poucos meses, têm uma barreira hematoencefálica pouco desenvolvida, permeável a várias substâncias, que incluem substâncias farmacológicas (57,60).

A variabilidade farmacogenética, é outra das variáveis que irá determinar a suscetibilidade individual a determinados medicamentos. O efeito da farmacogenética é notório, por exemplo, em todos os fármacos que são metabolizados pela enzima CYP2D6 presente no fígado. Esta enzima, como diversas enzimas presentes no fígado, apresenta uma elevada variabilidade interindividual, traduzindo-se em diferenças na rapidez e extensão da atividade enzimática, existindo metabolizadores ultrarápidos, rápidos, normais e lentos. Um exemplo de fármaco em que é possível observar esta situação é a codeína, sendo altamente desaconselhada a crianças com idade inferior ou igual a 12 anos (57,61).

Classificam-se os lactentes quanto à exposição farmacológica, segundo a idade, como sendo de baixo risco, quando têm entre seis e dezoito meses de idade,

risco moderado, para lactentes abaixo de seis meses e de elevado risco, para prematuros, recém-nascidos e lactentes clinicamente instáveis ou com a função renal debilitada (60,62).

No entanto, e como já anteriormente descrito, lactentes de menor idade, tendem a consumir menor volume de leite, pelo que, conseqüentemente, tendem a ter menor exposição ao fármaco (28).

7.5.4. Fatores relacionados com o fármaco

No que concerne aos fatores relacionados com as propriedades do fármaco, os que têm um papel mais preponderante na passagem para o leite materno são: massa molecular, coeficiente de partilha O/A, ligação às proteínas plasmáticas, volume de distribuição, tempo de semi-vida ($t^{1/2}$), tempo que demora a atingir o pico de concentração no plasma materno ($T_{máx}$), pKa, biodisponibilidade oral e concentração no plasma materno (39,46,63).

Todos estes fatores influenciam-se mutuamente, pelo que, nenhum deles pode ser considerado de forma independente. Assim, será abordado cada um de forma mais detalhada, bem como referida a forma como afetam a transferência para o leite materno (39).

7.5.4.1. Massa molecular

A maioria das substâncias farmacológicas atravessa a bicamada lipídica dos lactócitos por difusão passiva, sendo a massa molecular um importante determinante da quantidade de fármaco, que será transferida para o leite materno. A difusão passiva ocorre de forma proporcional à massa molecular, ou seja, quanto menor a massa molecular do fármaco, maior será a sua transferência para o leite materno (39, 64-65). Geralmente, substâncias com massa molecular inferior a 200 Da passam facilmente para o compartimento do leite, já que pequenas moléculas apresentam uma maior afinidade pela bicamada lipídica. Entre os 200 e os 500 Da, a passagem pelo epitélio alveolar também não encontra grande oposição (47, 64, 66). No entanto, quando a massa molecular do fármaco ultrapassa os 500 Da, a transferência para o leite materno, começa a ocorrer com mais dificuldade. Esses, fármacos têm maior

dificuldade em atravessar a barreira lipídica dos lactócitos e, portanto, a sua concentração no leite materno tende a ser menor. Quando a massa molecular ultrapassa os 1000 Da, a quantidade alcançada no leite materno é praticamente nula (47, 67).

Alguns exemplos de fármacos com elevada massa molecular, são a heparina e a insulina, que têm também uma estrutura complexa, dificultando assim a sua passagem para o leite materno. Por outro lado, o etanol é um exemplo de substância muito utilizada como excipiente em formulações líquidas orais, que apresenta um baixo peso molecular, sendo facilmente transferido para o leite materno (39, 64).

7.5.4.2. Lipossolubilidade (Coeficiente de partilha O/A)

A lipossolubilidade é um fator crucial na passagem de fármacos para o leite materno. O plasma, embora contenha lípidos, tem uma menor quantidade em comparação com o leite materno. Por outro lado, o epitélio mamário, devido à sua natureza celular, é composto por uma membrana rica em lípidos. Esta composição lipídica e a presença de lípidos no leite materno facilita a passagem de fármacos lipossolúveis através da barreira celular lipoproteica, permitindo que estas substâncias alcancem com maior facilidade, o compartimento do leite (47, 64).

A lipossolubilidade de uma substância farmacológica, é determinada pela sua afinidade com os lípidos presentes nas membranas celulares. Quanto mais lipossolúvel uma substância for, maior será a sua tendência de se dissolver nos lípidos e atravessar as membranas celulares. Dessa forma, fármacos lipossolúveis têm uma maior capacidade de passar para o leite materno, em comparação com fármacos hidrossolúveis (46-47, 67).

Exemplos de fármacos lipossolúveis incluem as sulfonamidas e o cloranfenicol (67).

7.5.4.3. Ligação às proteínas plasmáticas

No organismo, as substâncias farmacológicas presentes no plasma, circulam de duas formas: ligadas às proteínas plasmáticas ou de forma livre. A porção livre do fármaco, é a responsável pela possível transferência para o leite materno, enquanto a porção ligada às proteínas não sofre essa transferência (46, 68).

A ligação às proteínas plasmáticas, exerce um papel importante na distribuição e na excreção dos fármacos. Quanto maior for a quantidade de fármaco, que se liga às proteínas plasmáticas maternas, menor será a quantidade excretada no leite materno. Isto ocorre, porque a fração ligada às proteínas é considerada inativa, e não está disponível para passar para o leite materno (41, 47, 57, 69).

Considera-se que a ligação às proteínas do plasma é elevada, quando é superior a 80%. Fármacos como o ibuprofeno ou a varfarina, por exemplo, possuem uma ligação às proteínas plasmáticas de cerca de 99%. Estes fármacos são considerados seguros para administração durante a amamentação, uma vez que a quantidade excretada no leite materno, é insignificante devido à elevada ligação às proteínas (41, 46-47, 57, 68).

Por outro lado, existem fármacos com baixa ligação às proteínas plasmáticas. Um exemplo, é o lítio ou sal de lítio, utilizado como estabilizador de humor em quadros clínicos de transtorno bipolar ou depressão, que possui uma ligação de 0%. Isto significa que, uma quantidade significativa de lítio é excretada no leite materno, podendo causar efeitos indesejados no lactente. Portanto, o uso de lítio durante a amamentação, deve ser cuidadosamente avaliado pelos profissionais de saúde, considerando os riscos e benefícios para a mãe e o bebê (47, 57, 68-70).

7.5.4.4. pKa

A maioria das substâncias farmacológicas corresponde a ácidos ou bases fracas e encontra-se em solução nas formas ionizada ou não ionizada. As formas não ionizadas das moléculas, têm geralmente afinidade lipofílica, razão pela qual são mais facilmente absorvidas e, assim, conseguem transferir-se mais facilmente para o leite materno, do que as formas ionizadas (55-65, 68, 71).

As concentrações encontradas no compartimento do leite e no compartimento plasmático, tendem para o equilíbrio de forma bidirecional. O pH do leite materno (pH=

7,1 – 7,2) é ligeiramente inferior ao do plasma materno (pH = 7,35 – 7,45), o que favorece a transferência para o leite de substâncias com caráter básico. Uma vez no compartimento do leite, o reduzido pH induz ionização da substância, o que a torna mais hidrossolúvel, promovendo assim a sua retenção no leite materno (46-47, 56, 69, 72).

O pKa de um fármaco é, uma propriedade físico-química da molécula que determina o estado de ionização em solução e, neste caso, a probabilidade de ocorrer captura de iões para o leite materno (*ion trapping*) (46, 59, 68, 71). Substâncias com um pKa mais elevado, superior a 7,2, tendem a sofrer ionização e a ficar “aprisionadas” no leite materno, devido ao referido efeito. Assim, os fármacos com elevado pKa, isto é, que se comportem como bases fracas, sofrem maior excreção e acumulação no leite materno. Pelo contrário, ácidos fracos tenderão a passar menos para o leite materno e a permanecer no plasma (47, 65, 69, 70-72).

7.5.4.5. Volume de distribuição

O volume de distribuição (Vd), é um parâmetro farmacocinético que reflete a capacidade de uma substância se espalhar pelos diferentes compartimentos corporais, além do plasma sanguíneo. Esses compartimentos podem incluir tecidos como o cérebro, tecido adiposo, tecido mamário e outros (61, 67, 73).

Quando se trata do uso de fármacos durante a amamentação, o volume de distribuição desempenha um papel importante. Quanto maior for o volume de distribuição de uma substância, menor será a sua concentração no plasma materno. Isso ocorre porque um alto volume de distribuição indica que a substância está a ser distribuída em quantidades significativas pelos tecidos do corpo, resultando numa menor concentração no plasma materno. Consequentemente, uma concentração menor no plasma materno, levará a uma excreção menor da substância para o leite materno (61, 69, 72-73).

Para ilustrar esse conceito, podemos mencionar a digoxina como exemplo de um fármaco, com volume de distribuição elevado. A digoxina é um medicamento utilizado no tratamento de condições cardíacas, e o seu volume de distribuição é estimado em cerca de 6 a 7 litros por quilograma (L/Kg). Isto significa que a digoxina se distribui amplamente pelos tecidos corporais, resultando numa concentração relativamente baixa no plasma materno e, consequentemente, no leite (67, 71-73).

7.5.4.6. Tempo de semi-vida

O tempo de semi-vida ($T^{1/2}$) é um parâmetro farmacocinético, que representa o tempo necessário para que a concentração plasmática de uma substância seja reduzida pela metade. Por outras palavras, é o período que demora, para que a quantidade de substância no plasma seja reduzida para metade do valor inicial (47, 69).

Durante a amamentação, o tempo de meia-vida de um fármaco desempenha um papel importante na determinação da sua presença no plasma materno e, por consequência, na possibilidade de transferência para o leite materno. Quanto menor for o tempo de meia-vida, menor será o tempo que a substância permanecerá disponível no plasma materno (47, 69).

Uma substância com um tempo de meia-vida curto, será eliminada mais rapidamente do plasma materno, o que limita a sua transferência para o leite materno. Portanto, quando possível, é recomendável preferir o uso de fármacos com tempos de meia-vida mais curtos, pois isto reduzirá a quantidade de exposição do lactente à substância (42,64). Existem diversos fármacos com tempo de meia-vida reduzido, que são preferíveis durante a amamentação devido à sua rápida eliminação. Alguns exemplos desses fármacos são (39, 74-76):

- Paracetamol: É um analgésico e antipirético comumente utilizado durante a amamentação. Possui um tempo de meia-vida relativamente curto, variando entre 1 a 3 horas, o que significa que é eliminado rapidamente do organismo da mãe;
- Ibuprofeno: Anti-inflamatório não esteroide frequentemente usado para o alívio da dor e inflamação. Tem um tempo de meia-vida de aproximadamente 2 horas, o que o torna uma opção segura durante a amamentação;
- Amoxicilina: Antibiótico comumente prescrito para tratar infecções bacterianas. Apresenta um tempo de meia-vida de aproximadamente 1 hora, o que indica uma rápida eliminação do organismo materno;
- Cefalexina: Outro exemplo de antibiótico utilizado para tratar infecções bacterianas. Possui um tempo de meia-vida de cerca de 1 hora, o que contribui para a sua baixa permanência no plasma materno;

- Sertralina: Antidepressivo da classe dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS). Tem um tempo de meia-vida de aproximadamente 24 h, o que é considerado relativamente curto em comparação com outros antidepressivos.

7.5.4.7. Tempo que demora a atingir o pico de concentração no plasma materno

O tempo que um fármaco demora a atingir a sua concentração máxima no plasma, conhecido como T_{max} , desempenha um papel crucial na determinação do momento mais adequado para a sua administração. Durante a amamentação, é importante que a lactante evite, se possível, amamentar quando o fármaco for atingir o seu T_{max} , especialmente quando se trata de fármacos que apresentam alta excreção para o leite materno e que podem representar risco de toxicidade para o lactente (47, 61).

Quando há necessidade de utilizar tais medicamentos, uma abordagem recomendada é amamentar imediatamente antes ou logo após a ingestão do fármaco. Amamentar antes da administração do medicamento ajuda a garantir que o lactente receba um leite com menor concentração da substância, uma vez que o fármaco ainda não atingiu a sua concentração máxima no plasma materno. Por outro lado, amamentar após a toma do fármaco, permite que o mesmo seja parcialmente metabolizado ou excretado, diminuindo assim a quantidade presente no leite materno durante a amamentação subsequente (47, 67, 69).

É importante ressaltar que esta estratégia de programar a amamentação em torno do T_{max} do fármaco, deve ser discutida e planeada com um profissional de saúde, uma vez que, cada situação clínica é única (47).

Além do mais, nem todos os fármacos apresentam um $T_{máx}$ significativo ou representam risco para o lactente. Muitos fármacos, possuem perfis farmacocinéticos que permitem a administração segura durante a amamentação, sem a necessidade de ajustes na rotina de amamentação (69).

7.5.4.8. Biodisponibilidade oral

A biodisponibilidade oral é um conceito importante que se refere à percentagem de fármaco, que atinge a circulação sistémica após ser administrado por via oral, e que leva em consideração, a absorção intestinal, a passagem pela circulação portal e o metabolismo hepático de primeira passagem (47, 69-70, 77).

Uma baixa biodisponibilidade oral, significa que apenas uma pequena fração do fármaco administrado por via oral irá alcançar o plasma. Isto ocorre porque a absorção da substância pelo trato gastrointestinal pode ser limitada, resultando numa menor quantidade de fármaco presente na circulação sistémica. Como as substâncias excretadas no leite materno têm origem no plasma materno, quanto menor for a quantidade de fármaco presente na circulação sistémica da lactante, menor será a quantidade excretada para o leite materno e, por sua vez, na circulação sistémica do lactente (47, 64, 67, 73).

Por outro lado, do ponto de vista do lactente, uma baixa biodisponibilidade oral da substância presente no leite materno tem um impacto direto na absorção intestinal. Se a biodisponibilidade oral do fármaco for baixa, isto significa que uma menor quantidade de substância será absorvida pelo intestino do lactente, resultando em menor quantidade de fármaco que atingirá a circulação sistémica do mesmo. Assim, um fármaco ter baixa biodisponibilidade oral, é um indicativo positivo na segurança do mesmo durante a amamentação, se este for administrado por via oral (67, 69, 73).

De seguida, estão apresentados alguns exemplos de fármacos que apresentam uma baixa biodisponibilidade oral, ou seja, que apresentam uma percentagem relativamente baixa de absorção após administração por via oral (39, 74-76):

- Insulina: A insulina é uma hormona utilizada no tratamento da *diabetes mellitus*, mas a sua biodisponibilidade oral, é extremamente baixa devido à degradação enzimática no trato gastrointestinal. Portanto, a insulina é geralmente administrada por via subcutânea.
- Heparina: A heparina é uma proteína com capacidade anticoagulante, que também apresenta baixa biodisponibilidade oral devido à degradação enzimática e à sua elevada carga negativa, o que dificulta a absorção pelo trato gastrointestinal. Assim, a heparina é normalmente administrada por via parenteral.

- Interferão (IFN): Os IFN's são proteínas utilizadas no tratamento de diversas condições, como doenças virais e certos tipos de cancro. Possuem baixa biodisponibilidade oral devido à sua estrutura proteica complexa e à degradação enzimática no trato gastrointestinal. Por isto, a sua administração ocorre geralmente por via subcutânea ou intramuscular.
- Antibióticos: Certos antibióticos, como a penicilina e a ampicilina, possuem baixa biodisponibilidade oral devido à degradação enzimática ou à inativação pelo ácido gástrico. Por consequência, estes antibióticos são frequentemente administrados por via parenteral ou por outras vias alternativas, como intramuscular ou intravenosa.
- Medicamentos antineoplásicos: Alguns medicamentos utilizados no tratamento do cancro, como a doxorrubicina e o paclitaxel, têm baixa biodisponibilidade oral devido à metabolização hepática de primeira passagem e à sua natureza lipofílica. Estes medicamentos são, na maioria dos casos, administrados por via intravenosa.

No entanto, é necessário ter em consideração que, com os avanços tecnológicos na área da farmacologia, certos fármacos podem eventualmente apresentar uma melhoria na sua biodisponibilidade oral devido ao desenvolvimento de novas formulações, que impeçam a degradação enzimática e diminuam a metabolização hepática de primeira passagem. Como tal, os exemplos apresentados acima podem, em certos casos, deixar de ser aplicados (78). Para além disso, como foi observado, a maioria dos fármacos apresentados como exemplo, são geralmente administrados por uma via parenteral, o que, como já antes apresentado, é menos seguro para o lactente, uma vez que se alcançam maiores concentrações na corrente sanguínea da lactante, havendo um maior risco de exposição pelo leite materno.

7.5.4.9. Concentração no plasma materno

A transferência de fármacos do plasma materno para o leite, é um processo complexo que ocorre principalmente por difusão passiva. Isto significa que os fármacos se movem do plasma materno para o compartimento do leite de acordo com o gradiente de concentração. Conforme foi referido, quanto maior for a concentração da substância no plasma materno, maior será a quantidade excretada para o leite materno (47-48, 65, 79). No entanto, além da difusão passiva, alguns fármacos são excretados para o leite materno por outros processos, como o transporte ativo, também referido anteriormente e que envolve a atuação de transportadores específicos presentes nas células do epitélio mamário (46, 48, 59, 70, 73, 79). Alguns exemplos de fármacos que são excretados para o leite materno por processos de transporte ativo, incluem a nitrofurantoína, um antibiótico utilizado no tratamento de infecções do trato urinário, o aciclovir, um antiviral utilizado no tratamento do herpes, e o iodo, que pode ser administrado como contraste em exames radiológicos (39, 74-76).

8. Classificação dos fármacos para uso durante a amamentação

Durante o período de amamentação, é importante considerar quais os fármacos seguros para serem utilizados pela lactante, levando em conta os possíveis efeitos na saúde do lactente. A classificação de fármacos para uso durante a lactação é uma ferramenta útil para orientar profissionais de saúde e lactantes sobre a sua segurança. Existem várias classificações utilizadas para categorizar os fármacos nesta vertente.

8.1. Classificação de lactação dos fármacos da Food and Drug Administration

A Food and Drug Administration (FDA) desenvolveu uma classificação baseada em cinco categorias (A, B, C, D, X) para orientar a segurança do uso de fármacos durante a gravidez e amamentação denominada *pregnancy and lactation labeling rule (PLLR)*. Esta classificação é baseada em dados científicos disponíveis sobre a farmacocinética e a toxicidade dos fármacos em lactentes. De seguida serão abordadas cada uma das categorias de forma mais detalhada (39, 74-76, 80):

- Categoria A: Fármacos considerados seguros durante a lactação. Os fármacos classificados na categoria A são considerados seguros para utilização durante a amamentação, pois não apresentam riscos significativos para o lactente. Estudos científicos extensos e de qualidade, foram realizados comprovando a segurança desses fármacos. Exemplos comuns, são a maioria dos antibióticos, como penicilinas e cefalosporinas, e analgésicos como o paracetamol.
- Categoria B: Fármacos que apresentam baixo risco para o lactente. Os fármacos classificados na categoria B, apresentam um risco teórico para o lactente, mas estudos em animais e/ou humanos, não demonstraram evidência clínica que suportasse a teoria. No entanto, a segurança destes fármacos em humanos pode não ter sido completamente estabelecida. É importante avaliar cuidadosamente os benefícios e riscos potenciais antes de ocorrer a prescrição destes fármacos. Exemplos, incluem alguns antidepressivos, como a sertralina, e medicamentos para a hipertensão arterial, como o metoprolol.
- Categoria C: Fármacos com riscos incertos ou desconhecidos. Neste caso, os estudos realizados nestes fármacos, podem ter mostrado efeitos adversos teóricos, não existindo, no entanto, evidência significativa de efeitos nocivos

em humanos. A decisão de utilizar estes fármacos durante a amamentação deve ser baseada numa avaliação metódica de risco e benefício, tendo em consideração a necessidade terapêutica da lactante. Exemplos de alguns fármacos pertencentes a esta categoria são alguns anti-inflamatórios não esteróides, como o naproxeno e fármacos para controlo de convulsões, como a carbamazepina.

- Categoria D: Fármacos que apresentam riscos para o lactente. Os fármacos classificados na categoria D apresentam riscos comprovados para o lactente, uma vez que estudos efetuados em humanos comprovaram efeitos adversos. No entanto, o benefício terapêutico para a lactante pode justificar a prescrição destes fármacos, existindo a necessidade de tomar precauções adicionais, sendo que a cessação do aleitamento possa ser aconselhada. Um exemplo de fármaco presente na categoria D é o diazepam, uma benzodiazepina.
- Categoria X: Fármacos contraindicados durante a amamentação devido a evidência de riscos significativos para o lactente. Um exemplo de fármaco presente na categoria X é o metotrexato, fármaco citotóxico, utilizado no tratamento de cancro e doenças autoimunes.

8.2. **Classificação de lactação da American Academy of Pediatrics**

A American Academy of Pediatrics (AAP) desenvolveu uma classificação sobre a segurança do uso de medicamentos durante a amamentação. Esta classificação fornece diretrizes práticas para orientar os profissionais de saúde na prescrição de fármacos a lactantes. É composta por quatro categorias gerais, que serão apresentadas em detalhe seguidamente (39, 74-76, 80):

-Compatível com a Amamentação: Nesta categoria, os fármacos são considerados seguros para o uso durante a amamentação, com poucas evidências de risco para o lactente. Fármacos pertencentes a esta categoria incluem, o paracetamol, analgésico comumente utilizado para o alívio da dor e febre, a amoxicilina, antibiótico de amplo espectro usado no tratamento de infeções bacterianas e a prednisolona, corticosteróide utilizado no tratamento de condições inflamatórias.

- Cautela: Nesta categoria, os fármacos podem ter algumas limitações em relação à segurança durante a amamentação. Embora não haja evidências sólidas de risco para o lactente, é recomendada uma abordagem cautelosa. Exemplos de fármacos

desta categoria incluem a sertralina, antidepressivo muito utilizado na depressão pós-parto, o omeprazol, inibidor da bomba de prótons usado para reduzir a produção de ácido no estômago, e a hidroclorotiazida, diurético utilizado para tratar a hipertensão arterial e a retenção de líquidos.

- Risco desconhecido: Nesta categoria, os fármacos têm informações científicas limitadas disponíveis, sobre uso durante a amamentação. Os dados podem ser insuficientes, para determinar o risco real para o lactente e, portanto, devem ser evitados ou reconsiderados. Exemplos de fármacos desta categoria incluem o topiramato, fármaco antiepilético utilizado no tratamento da epilepsia e enxaquecas, a azitromicina, antibiótico macrólido utilizado no tratamento de infecções bacterianas e a mirtazapina, antidepressivo utilizado no tratamento da depressão, distúrbios e ansiedade.

- Geralmente evitados: Nesta categoria, os fármacos têm evidência de risco potencial para o lactente. A exposição a estes fármacos durante a amamentação deve ser evitada, a menos que os benefícios para a lactante justifiquem os riscos potenciais para o lactente. Exemplos de fármacos presentes nesta categoria incluem a ciclosporina, imunossupressor utilizado no tratamento de doenças autoimunes e após transplantes, fármacos utilizados na quimioterapia, que podem ser classificados como geralmente evitados devido ao risco de efeitos adversos graves no lactente e certos medicamentos antirretrovirais, como por exemplo, os utilizados no tratamento do vírus da imunodeficiência humana (HIV).

8.3. Classificação de lactação do Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos

O Instituto Nacional de Saúde dos Estados Unidos (NIH) desenvolveu uma classificação, que categoriza os medicamentos em relação ao seu potencial de risco para o lactente. As categorias estão divididas em L1, Medicamentos considerados de baixo risco para o lactente, L2, medicamentos considerados de moderado risco para o lactente e L3, medicamentos considerados de alto risco para o lactente (28, 61, 75).

Estas classificações são apenas guias gerais de uso na prescrição e não devem ser tidas em conta de forma individualizada. Os profissionais de saúde devem sempre considerar a individualidade de cada caso, atendendo à saúde da lactante, a

necessidade de tratamento, os benefícios da amamentação e os riscos potenciais para o lactente.

De um modo geral, os três sistemas avaliam a segurança dos fármacos durante a amamentação, no entanto, são usadas abordagens diferentes, que podem resultar em recomendações ligeiramente distintas para certos fármacos. A primeira a ser criada foi a classificação da FDA, sendo que as duas seguintes, surgiram mais recentemente com os estudos realizados pelas respectivas associações. No entanto, as mais usuais são a da FDA e da AAP, acabando por serem as mais utilizadas e consultadas, tanto por profissionais de saúde como lactantes.

9. Princípios gerais de prescrição de fármacos durante o período da amamentação

Como já observado anteriormente, a prescrição de fármacos durante o período de amamentação requer cuidados redobrados, sendo importante seguir alguns princípios gerais de prescrição ao aconselhar estes fármacos a lactantes, garantindo que os benefícios terapêuticos, superem os potenciais riscos. Assim sendo, serão abordados alguns dos princípios gerais em seguida.

Em primeiro lugar, é necessário efetuar uma avaliação da necessidade terapêutica da lactante, isto é, antes de serem prescritos quaisquer fármacos, deve ser feita uma avaliação da sua necessidade, com base nos riscos associados caso esta não seja realizada, assim como na presença de alternativas não farmacológicas que possam ser adotadas. Em alguns casos, o adiamento do início da toma do fármaco também pode ser viável, não colocando em risco a cessação da amamentação (39, 61, 76). A escolha de fármacos compatíveis com a amamentação é fundamental. Devem ser consultadas fontes fiáveis e atualizadas, de forma que se opte sempre por fármacos que sejam seguros durante o aleitamento materno, tanto para o lactente como para a lactante. Deve ser dada preferência a fármacos, com perfil de segurança bem estabelecido na lactação e que tenham pouca ou nenhuma excreção no leite materno. Assim, como anteriormente observado, fármacos com elevada ligação às proteínas plasmáticas devem ser preferencialmente escolhidos, uma vez que apresentam menor risco de exposição no lactente (39, 60, 76, 81).

As propriedades farmacocinéticas do fármaco, são também um ponto bastante importante a ter em consideração na prescrição do mesmo. O metabolismo hepático, a excreção renal e mecanismos de transferência para o leite materno de um determinado fármaco, vão automaticamente influenciar o seu processo de escolha durante a amamentação, uma vez que estes fatores estão diretamente relacionados com os riscos adversos, que podem advir no lactente. Fármacos que sofrem um metabolismo extenso no fígado ou que são excretados primordialmente pelos rins geralmente apresentam menor exposição no leite materno devendo ser escolhidos preferencialmente. Além disso, medicamentos de curta duração de ação, ou seja, com tempo de semi-vida reduzido, também podem ser preferíveis, pois minimizam a exposição ao lactente (41, 82).

Outro ponto a ter em consideração, são as características intrínsecas do lactente, como a idade, peso, estado de saúde, maturidade renal e maturidade hepática. Lactentes prematuros ou que apresentam doenças crônicas, podem ter maior suscetibilidade a efeitos adversos de determinados fármacos. Além disso, é necessário ter em consideração possíveis intolerâncias ou alergias do lactente, a algum fármaco em específico, sendo sempre importante, a supervisão do lactente após a prescrição farmacológica à lactante (39, 83, 84).

Tudo o que foi referido leva a um último ponto, que se foca na monitorização e acompanhamento regular, e adequado, tanto da lactante como do lactente, durante o período de utilização de um determinado fármaco. Esta monitorização regular, permite não só avaliar a eficácia do tratamento na lactante, como também detetar precocemente quaisquer efeitos adversos no lactente. Nestes casos, pode ser necessário um ajuste na terapêutica ou interrupção do fármaco, no caso de a reação adversa observada ser severa, trazendo mais riscos que benefícios. A interrupção do aleitamento, também pode ser uma possibilidade a ter em consideração, em casos em que a lactante necessite de continuar a utilização de fármacos de forma a garantir a sua qualidade de vida ou sobrevivência (39, 76, 81).

Em suma, na prescrição farmacológica a uma lactante, é necessário abordar a situação como um todo, tendo em conta diversos fatores. Cada lactante e lactente são seres individualizados, no entanto, aquando da prescrição farmacológica, é necessário avaliá-los como um todo, tendo em conta as características fisiológicas e físico-químicas, de ambos.

10. O papel do farmacêutico na prescrição farmacológica

O farmacêutico, na maioria das situações, é o primeiro contacto de uma lactante com um profissional de saúde e é essencial que este profissional, tenha as bases e o conhecimento científico, que permitam aconselhar um plano terapêutico que seja seguro não só para a lactante, como para o lactente. É de extrema preocupação que os fármacos prescritos pelo médico e/ou aconselhados pelo farmacêutico, sejam seguros e compatíveis com a amamentação, de forma a minimizar os potenciais riscos para o lactente.

Desta forma, irá ser abordado de seguida o papel do farmacêutico neste contexto e as contribuições que a sua situação profissional pode oferecer.

Em primeiro lugar, o farmacêutico é responsável pela avaliação da compatibilidade dos fármacos com a amamentação. Deve possuir o conhecimento científico sobre as características do fármaco, como a estrutura química, propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas, de forma a determinar a segurança do mesmo. Além disso, deve saber identificar a existência de alternativas farmacológicas que sejam mais seguras e apresentem menor risco de transferência para o leite materno. Desta forma, caso sejam medicamentos sujeitos a prescrição médica, o ajuste da terapêutica deve ser discutido com o médico. Se forem medicamentos não sujeitos a receita médica, o farmacêutico tem total responsabilidade de aconselhamento e ajuste de terapêutica (73,85).

Em seguida, após prescrição farmacológica médica ou aconselhamento farmacêutico, o farmacêutico é responsável por orientar a lactante acerca do uso adequado do fármaco. Isto é, fornecer as informações adequadas acerca da dosagem correta a ser administrada, a frequência de administração, a forma de administração, bem como, a duração do tratamento. A informação sobre possíveis efeitos adversos, também é de extrema importância, uma vez que alertando a lactante sobre os mesmos, permite uma melhor monitorização (73,85).

Tal como num utente que não esteja a amamentar, a identificação de interações medicamentosas, também deve ser avaliada e identificada numa lactante. Durante a amamentação, é necessário levar em consideração possíveis interações farmacológicas que possam ocorrer entre o fármaco prescrito e outros fármacos que a lactante possa estar a consumir. Ao avaliar possíveis interações, é possível fazer

um ajuste da terapêutica ou identificar possíveis alternativas mais favoráveis, de forma a minimizar os riscos tanto para a lactante, como para o lactente (39, 86).

A monitorização e o acompanhamento após a prescrição, são também funções importantes do farmacêutico, uma vez que, como referido anteriormente, muitas vezes este é o profissional de saúde que se encontra mais próximo do utente. Pode ser feito um acompanhamento regular de forma a avaliar a eficácia do tratamento, detetar precocemente efeitos adversos e propor alterações favoráveis ou aconselhamento médico, assim como, estar disponível para o esclarecimento de possíveis dúvidas ou recomendação de ações adicionais (39, 86-87).

Por fim, a educação para a saúde, é um papel também bastante importante e que deve estar sempre presente no ato profissional de um farmacêutico. Muitas vezes o fornecimento de informações básicas sobre práticas de alimentação adequadas, higiene pessoal, estilo de vida saudável e medidas preventivas de doenças contribuem para uma diminuição da necessidade de uso de fármacos durante a amamentação, contribuindo assim para o bem-estar geral, não só da mãe como do bebé durante este período (87).

10.1. O Site e-lactancia: Vantagens e Desvantagens

O site e-lactancia, é uma importante ferramenta online voltada para profissionais de saúde, especialmente farmacêuticos, que desempenha um papel fundamental na orientação sobre o uso seguro de medicamentos durante a amamentação. O site, disponível em vários idiomas, fornece informações sobre a compatibilidade de fármacos com a amamentação, auxiliando na tomada de decisões informadas.

A importância do site e-lactancia para o exercício farmacêutico é imensurável. O conhecimento sobre os riscos e benefícios dos medicamentos durante a amamentação, é essencial para garantir a segurança tanto da mãe quanto do lactente. O acesso a informações confiáveis e atualizadas pode ajudar o farmacêutico a fornecer aconselhamento preciso às lactantes (88-89). Uma das principais vantagens do site, é a sua abordagem baseada em evidência científica. A equipa responsável pelo site, analisa uma vasta gama de pesquisas e estudos científicos para avaliar a segurança do uso de medicamentos durante a amamentação. Isto proporciona aos

farmacêuticos acesso a informações atualizadas e confiáveis, permitindo uma tomada de decisão fundamentada e personalizada (89-90).

Além disso, o site e-lactancia oferece uma interface intuitiva e fácil de utilizar. Os usuários podem pesquisar medicamentos específicos e obter informações sobre a sua classificação, em relação à sua segurança durante a amamentação. Isso facilita o acesso rápido a informações relevantes no momento da prescrição ou aconselhamento (88,90).

Porém, é importante ressaltar, que o site apresenta algumas limitações e desvantagens. Primeiro, a disponibilidade de informação poder variar para diferentes fármacos, dependendo da disponibilidade de estudos científicos sobre os mesmos. Isto pode levar a lacunas de informação para alguns fármacos menos estudados durante a amamentação (88).

Além do mais, o site não substitui a consulta individualizada com um profissional de saúde mais especializado, isto é, um médico. Embora forneça informações valiosas, é essencial considerar o contexto clínico de cada paciente, como a sua condição de saúde, historial médico e outros fatores relevantes (88).

Assim, apesar de ser uma ferramenta bastante vantajosa no decorrer da atividade farmacêutica, é necessário, ter sempre em consideração todas as características envolventes da lactante e do lactente.

11. Conclusão

O principal objetivo desta dissertação consistiu em fazer um resumo sistemático de informação relativa à administração de fármacos a mulheres adultas a amamentar.

No decorrer do processo foi possível verificar a escassez de informação em torno do tema inicial, o que indicia a desinformação dos profissionais de saúde e da população em geral. Esta facto comprova a necessidade da elaboração de mais estudos científicos sobre os fármacos existentes e a sua segurança durante a amamentação, de forma a garantir o sucesso da mesma, sem colocar em risco a saúde da lactante e do lactente.

Sendo o farmacêutico o profissional de saúde com mais acesso à população em geral, é essencial que este seja capaz de aconselhar e garantir o sucesso da amamentação, durante a toma de fármacos. É também necessário que este tenha os conhecimentos necessários para fazer o aconselhamento de fármacos que sejam compatíveis com a amamentação.

Como vimos ao longo do texto, esta decisão recai sobre inúmeros fatores, não só relativos à lactante e ao lactente, mas também ao leite materno e ao fármaco em consideração. O farmacêutico tem de saber fazer a interligação entre todos estes fatores e aconselhar junto do médico, no caso de medicamento sujeito a receita médica, e da lactante, caso seja um medicamento não sujeito a receita médica, o fármaco que seja mais vantajoso para a lactante e o lactente.

O passo mais importante neste processo é a excreção do fármaco para o leite materno, uma vez que a quantidade excretada estará diretamente ligada à quantidade de fármaco que é ingerido pelo lactente. Como tal, o farmacêutico deve dominar toda a farmacodinâmica do fármaco, de forma a conseguir interpretar a quantidade deste que será excretada para o leite materno e que chegará ao organismo do lactente.

Embora este tema tenha vindo a ser mais estudado nos últimos anos ainda existem muitas lacunas de informação, o que influencia a tomada de decisões, não contribuindo para o incentivo e a manutenção da amamentação. Tendo em conta todos os benefícios observados na amamentação, tanto para a lactante como para o lactente, é de extrema importância preservar este ato durante o maior tempo possível e o farmacêutico tem um papel bastante importante neste assunto.

O aconselhamento e a monitorização da lactante após a administração do fármaco, é um trabalho que deve ser feito não só com o médico, mas também com o farmacêutico, geralmente mais próximo e que trará mais tranquilidade e segurança à lactante, fazendo com que esta mantenha a terapêutica sem existir a necessidade de cessar a amamentação.

Em suma, o conhecimento é a base do aconselhamento e do apoio à mulher a amamentar. Este conhecimento tem de continuar a ser alargado e devem fazer-se mais pesquisas sobre a segurança dos fármacos para os lactentes e sobre a sua farmacocinética e farmacodinâmica tanto no organismo da lactante, como no organismo do lactente. O acesso à informação por parte dos farmacêuticos tem vindo a ser facilitado, com o surgimento de novas ferramentas informáticas. No entanto, é necessário haver mais evidência clínica e estudos científicos que suportem estas ferramentas e forneçam mais informação.

12. Bibliografia

1. Victora, C. G., Bahl, R., Barros, A. J. D., França, G. V. A., Horton, S., Krasevec, J., Rollins, N. C. (2016). *Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect*. *The Lancet*, 387(10017), 475-490.
2. Morton, J., Hall, J. Y., Wong, R. J., Thairu, L., Benitz, W. E. (2012). *The lactating breast: anatomy and physiology*. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 17(1), 15-29.
3. Brown, K. H., Dewey, K. G., Allen, L. H. (1998). *Complementary feeding of young children in developing countries: A review of current scientific knowledge*. World Health Organization.
4. Riordan, J., Wambach, K. (2019). *Breastfeeding and human lactation* (5th ed.). Suiça. Jones & Bartlett Learning.
5. Eyre, M. J. (2016). *From amah to nanny: The changing cultural role of wet nurses*. *Journal of Social History*, 49(4), 936-961.
6. Handy, S. M., Zaki, M.E. (2016). *Feeding practices in ancient Egypt*. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition*, 101(3), 267-271.
7. Rawson, B. (1986). *Children and childhood in roman Italy*. Nova York. Oxford University Press.
8. Palmer, G. (2012). *The politics of breastfeeding: When breasts are bad for business*. Londres. Pinter & Martin Publishers.
9. Cadogan, W. (1748). *An essay upon nursing, and the management of children, from their birth to three years of age*. London. J. Whiston and B. White.
10. McHugh, L., Murray, E. (2017). *History of infant feeding: The historical context of breastfeeding*. *Pediatric Clinics of North America*, 64(1), 11-19.
11. World Health Organization. (2011). *Exclusive breastfeeding for six months best for babies everywhere*. Available from: https://www.who.int/mediacentre/news/statements/2011/breastfeeding_20110115/en/
12. Neville, M. C., Peter, M. (2011). *Anatomy and physiology of milk secretion*. *Pediatric Clinics of North America*, 48(1), 13-34.
13. Chaudhry, S., Sidhu, R. (2021). *Breast anatomy and development*. StatPearls. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507885>

14. Silverthorn, D. U., (2017) – *Fisiologia humana: Uma abordagem integrada*. 7th ed. Brasil. Artmed.
15. Stanescu, S. (2019). *Anatomy and histology of the human breast*. In M. A. Tawfik (Ed.), *Breast Diseases*. IntechOpen.
16. Marieb, E. N., Wilhelm, P. B., Mallat, J. (2014) *Anatomia humana*. 7th ed. Londres. Pearson.
17. Neifert, M., Lawrence, R.A. (2018). *Physiology of lactation*. In R. A. Lawrence, R. M. Lawrence, J. A. Neifert (Eds.), *Breastfeeding: A Guide for the Medical Profession* (8th ed.). Nova Iorque. Elsevier Health Science.
18. Kent, J. C., Prime, D. K. (2012). *Principles of human lactation*. In S. E. Hale, P. R. Hartmann (Eds.), *Hale & Hartmann's Textbook of Human Lactation* (1st ed.). Nova Iorque. Hale Publishing.
19. Russo, J., Russo, I. H. (2004). *Development of the human breast*. *Maturitas*, 49(1), 2-15.
20. Apter, D. (1997). *Hormonal events during female puberty in relation to breast development*. In S. N. Jayasena, S. M. Shalet (Eds.), *Hormones and Reproduction of Vertebrates – Volume 3: Reptiles*. Nova Iorque. Elsevier Health Science.
21. Vieira, L.G., Martins, G. F., (2018) *Fisiologia da mama e papel dos hormônios na lactação*. *Revista Brasileira de Ciências da Vida*. 1-6.
22. Alex, A., Bhandary, E., McGuire, K., P., (2020). *Anatomy and physiology of the breast during pregnancy and lactation*. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1252, 3-7.
23. McNeilly, A., S. (1965). *Physiology of lactation*. *British Medical Journal*. 2(5471), 1137-8.
24. Cregan, M.D., Hartmann, P.E. (1999). *Lactogenesis II: The onset of milk secretion in humans*. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 4(3), 275-284.
25. Alex, A., Bhandary, E., McGuire, K.P. (2020). *Anatomy and physiology of the breast during pregnancy and lactation*. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 1252, 3-7.
26. Bigelow, A. E., Power, M., MacLellan-Peters, J., Alex, M., McDonald, C. (2018). *Effect of mother/infant skin-to-skin contact on postpartum depressive symptoms and maternal physiological stress*. *Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing*, 47(1), 68-77.

27. From Colostrum to Breastmilk. Wikimedia Commons. Available from: https://commons.wikimedia.org/wiki/File:From_Colostrum_to_Breastmilk_-_4241.jpg
28. Ballard, O., Morrow, A. L. (2013). *Human milk composition: Nutrients and bioactive factors*. Pediatric Clinics of North America, 60(1), 49-74.
29. Lawrence, R. A., Laurence, R. M. (2011). *Breastfeeding: A guide for the medical profession* (7th ed.). Nova Iorque. Elsevier Health Sciences
30. Neville, M. C., Morton, J., Umemura, S. (2001). *Lactogenesis: The transition from pregnancy to lactation*. Pediatric Clinics of North America, 48(1), 35-52.
31. Kent, J. C., Mitoulas, L. R., Cregan, M. D., Ramsay, D. T., Doherty, D. A., Hartmann, P. E. (2006). *Volume and frequency of breastfeedings and fat content of breast milk throughout the day*. Pediatrics, 117(3), 387-395.
32. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, (2016). *Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect*. Lancet. 387(1), 475-490.
33. Horta, B. L., Victora, C. G. (2013). *Long-term effects of breastfeeding: A systematic Review*. World Health Organization. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/79198/9789241505307_eng.pdf?sequence=1
34. Ip, S., Chung, M., Raman, G., Chew, P., Magula, N., DeVine, D., Lau, J. (2007). *Breastfeeding and maternal and infant health outcomes in developed countries*. Evidence Report/Technology Assessment. (153), 1-186.
35. Kearns, G. L., Abdel-Rahman, S. M. (2011). *Altered drug disposition in the neonate*. Clinical Pharmacokinetics. 50(9), 635-651.
36. Allegaert, K., Van den Anker, J. N., Naulaers, G. (2014). *Developmental pharmacology: Neonates are not just small adults*. Acta Clinica Belgica. 69(5), 327-335.
37. Johnson, T. N., Rostami-Hodjegan, A. (2008). *Resurgence in research into drug disposition in infants and children: Reflections on the past, present, and future*. British Journal of Clinical Pharmacology. 65(6), 787-796.
38. Begg, E. J., Duffull, S. B., Hackett, L. P. (2002). *Studying drugs in human milk: Time to unify the approach*. Journal of Human Lactation. 18(4), 323-332.
39. Hale, T. W., Rowe, H. E. (2021) *Medications and mother's milk: A manual of lactational pharmacology*. 19th ed. Amarillo. Hale Publishing.

40. Ito, S., Lee, A. (2003). *Drug excretion into breast milk – overview*. *Advance Drug Delivery Reviews*. 55(5), 617-627
41. Anderson, P.O., Sauberan, J. B., (2016). *Modeling drug passage into human milk*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 100(1), 42-52.
42. Bennet, P.N. (2018). *Use of drugs during breastfeeding*. *Australian Prescriber*. 41(4), 105-109.
43. Chung, J.H., Han, N. R., Lee, J. H. (2017) *Estimation of infant drug exposure through breastfeeding: Intensity and prevalence in prescription drug labeling*. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 42(1), 77-83.
44. Roberts, R., Rodriguez, W., Murphy, D. (2003) *Pediatric drug labeling: Improving the safety and efficacy of pediatric therapies*. *Journal of the American Medical Association*. 290(7), 905-911.
45. Howard, C. R., Lawrence, R.A. (1999) *Drugs and breastfeeding*. *Clinics in Perinatology*. 26, 447-478.
46. Kelsey, J. J., (2016) *Drug principles in lactation*. Murphy, J.E., Lee M.W., editors. *Pharmacotherapy Self-assessment Program*. American College of Clinical Pharmacy. 7-31.
47. Hale, T. W. (2004) *Drug therapy and breastfeeding: Pharmacokinetics, risk factors, and effects on milk Production*. *Neoreviews*. 5(4), 164-172
48. Chaves, R.G., Lamounier, J.A., César, C. C. (2007) *Medicamentos e amamentação: atualização e revisão aplicadas à clínica materno-infantil*. *Revista Paulista de Pediatria*. 25(3), 276-288.
49. Dickinson, R. G., Ho, T. W., Noveck, R., Izquierdo, R., Pertinez, H., Wickremasingha, P. K., Jamali, F. (2009). *Drug excretion in human breast milk: principles, pharmacokinetics and projected exposures*. *Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics*. 36(5), 441-453.
50. Anderson, G.D. (2008). *Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach*. *Clinical Pharmacokinetics*. 47(11), 745-757.
51. Berlin, C. M., Briggs, G. G. (2019). *Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk*. Filadélfia. Wolters Kluwer Health.
52. Pandya, A. G., Guevara, I. L. (2019). *Dermatologic drugs and breastfeeding*. *Dermatologic Clinics*. 37(3), 369-378.
53. Pandya, A. G., Hynan, L. S. (2011). *Dermatologic drugs in pregnancy and lactation: Part I- Pregnancy*. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 65(5), 863-871.

54. Schaefer, C., Peters, P. W. J. (2018). *Drugs during pregnancy and lactation: Treatment options and risk assessment*. Cambridge. Academic Press.
55. Amir, L. H., Pirotta, M. (2018). *Medications and breastfeeding: A practical guide*. Australia. Pharmaceutical Society of Australia.
56. Kokras, N., Sotiropoulos, M., G., Poulogiannopoulou, E., Dalla, C. (2019) *Maternal and Infant Pharmacokinetics of Psychotropic Medications During Pregnancy and Lactation*. Uguz F, Orsolini, L., editors. Perinatal Psychopharmacology. Alemanha. Springer. 17-35
57. Rentsch, K. M. (2020) *Drug exposure in newborns: Effect of selected drugs prescribed to mothers during pregnancy and lactation*. Therapeutic Drug Monitoring. 42(2), 255-263.
58. Wang, J., Johnson, T., Sahin, L., Tassinari, M. S., Andersin, P. O., Baker, T. E. (2017) *Evaluation of the Safety of Drugs and Biological Products Used During Lactation: Workshop Summary*. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 101(6), 736-744.
59. Rowe, H., Baker, T., Hale, T. W. (2015). *Maternal medication, drug use, and breastfeeding*. Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America. 24(1), 1-20.
60. Grant, E., Golightly, P. (2010) *Safe use of medications in breastfeeding mothers*. Prescriber. 21(19), 70-73
61. Sachs, H.C., (2013) *The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: An update on selected Topics*. Pediatrics. 132(3), 796-809
62. McClatchey, A. K., Shield, A., Cheong, L. H., Ferguson, S. L., Cooper, G. M., Kyle, G. J. (2018) *Why does the need for medication become a barrier to breastfeeding? A narrative review*. Women Birth. 31(5), 362-366.
63. Versteegen, R. H. J., Ito, S.(2019) *Drugs in lactation*. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 45(3), 522-531.
64. Datta, P., Baker, T., Hale, T. W. (2019) *Balancing the use of medications while maintaining breastfeeding*. Clinical Perinatol. 46(2), 367-382.
65. Anderson, P.O. (2018) *Drugs in Lactation*. Pharmaceutical Resource. 35(3), 45
66. Berlin, C. M. (2013) *Medications and the breastfeeding mother*. Clinical Pharmacology During Pregnancy. Academic Press. 41-53.
67. Hale, T. W., Abbey, J. (2017) *Drug transfer during breastfeeding*. Fetal and Neonatal Physiology. 5th ed. Amesterdão. Elsevier Health Sciences. 239-248.
68. Newton, E. R., Hale, T. W. (2015) *Drugs in Breast Milk*. Clinical Obstetric Gynecologic. 58(4), 868-884.

69. Hale, T. W., Abbey, J., Baker, T. M., (2017). *Lactation pharmacology*. Medication Mothers Milk. 1-16.
70. Raminelli, M., Hahn, S.R. (2019) *Medicamentos na amamentação: quais as evidências?*. *Ciência Saude Coletiva*. 24(2), 573-587.
71. Burkey, B.W., Holmes, A.P., (2013) *Evaluating medication use in pregnancy and lactation: What every pharmacist should know*. *Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 18(3), 247-258.
72. Hotham, N., Hotham, S. R., (2015) *Drugs in breastfeeding*. *Australian Prescriber*. 38(5), 156-159.
73. Hale, T. W. (2019) *Hale's medications & mothers' milk*. 18th ed. Nova York. Springer.
74. Briggs, G. G., Freeman, R. K., Yaffe, S. J. (2017). *Drugs in pregnancy and lactation: A reference guide to fetal and neonatal risk*. Wolters Klumer.
75. National Library of Medicine. (2021) *LactMed – drugs and lactation database*. Estados Unidos da América. National Library of Medicine. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>
76. World Health Organization. (2019). *Breastfeeding and maternal medication: Recommendations for drugs in the eleventh WHO model list of essential drugs*. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/55732>
77. Spencer, B. (2015) *Medications and breastfeeding for mothers with chronic illness*. *Journal of Obstetric, Gynecologic & Neonatal Nursing*. 44(4), 543-452.
78. Lipinski, C. A. (2016). *Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability*. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 44(1), 235-249.
79. Hale, T. W. (2004) *Maternal medications during breastfeeding*. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 47(3), 696-711.
80. American Academy of Pediatrics (AAP). (2021). *The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: An update on selected topics*. *Pediatrics*. Available from: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/132/3/e796/31630/The-Transfer-of-Drugs-and-Therapeutics-Into-Human?autologincheck=redirected>
81. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2019) *Breastfeeding: medicines*. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng194/chapter/Recommendations#pharmacokinetics>
82. Berlin, C. M., Colditz, G. A. (2009). *Should breastfeeding mothers avoid some foods and medications?* *Journal of the American Medical Association*. 301(9), 949-951.

83. Krishna, R., Hill, G., McCracken, J. (2016). *Considerations in the use of medications in breastfeeding mothers*. Pediatric Clinics of North America. 63(6), 1139-1154.
84. Anderson, P. O., Manoguerra, A. S., Valdes, V. Jr. (2016). *A review of adverse reactions in infants from medications in breastmilk*. Clinical Pediatrics. 55(3), 236-244.
85. Scott, D. R., Kerr, K. P. (2013). *Counseling the breastfeeding mother*. Journal of Perinatal Education. 22(4), 206-211.
86. Bouvy, J. C. (2011). *Problems with medication use in pregnancy and breastfeeding*. Pharmaceutical World & Science. 33(6), 713-722.
87. Ng, E., Wong, A. (2018). *Community pharmacists' role in antenatal care: A systematic review*. Health & Social Care in the Community. 26(3), 309-334.
88. Pellegrini, M.(2019). *E-lactancia: A reliable and updated source on the compatibility of medications and breastfeeding*. Breastfeeding Medicine. 14(5), 369-371.
89. Sanz, E. J. (2016). *The e-lactancia website: a qualitative and quantitative assessment of its content on medications and breastfeeding*. Expert Opinion on Drug Safety. 15(5), 695-704.
90. Clavo, M. (2019). *Evaluating e-lactancia.org as a source of information on the compatibility of breastfeeding and medicines*. Enfermeria Clinica. 29(2), 254-257.