

CIM CRF-PR

CIMFORMANDO

BOLETIM DO CENTRO DE INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS

3ª EDIÇÃO/2023

MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA A INDUÇÃO OU A SUPRESSÃO DA LACTAÇÃO

Rafaela Grobe

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), o leite materno é o alimento ideal para bebês. É seguro, limpo e contém anticorpos que ajudam a proteger das doenças mais comuns da infância. Fornece toda a energia e nutrientes que o bebê necessita pelos primeiros meses de vida e continua fornecendo metade ou mais das necessidades nutricionais de uma criança durante a segunda metade do primeiro ano e até um terço durante o segundo ano de vida.⁽¹⁾ Uma ampla variedade de benefícios (por exemplo, na saúde, nutricionais, imunológicos, psicológicos, econômicos, sociais e de desenvolvimento) são fornecidos pela amamentação não somente para os bebês como também para a família.⁽²⁾

A OMS e o Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) recomendam que a criança seja amamentada já na primeira hora de vida e receba amamentação exclusiva pelos primeiros seis meses, o que significa não dar nenhum tipo de alimento, incluindo água.⁽¹⁾ Essa recomendação é endossada pelo Ministério da Saúde brasileiro. Mesmo em regiões secas

e quentes, não é necessário oferecer água às crianças alimentadas somente com leite materno, pois ele possui toda a água necessária para a hidratação nesse período. Em dias quentes, a criança poderá querer mamar com mais frequência para matar a sede.⁽³⁾ A amamentação deve ser feita sob demanda, ou seja, quantas vezes a criança quiser, seja de dia ou à noite. A partir dos seis meses, a criança deve começar a ser alimentada complementarmente, enquanto a amamentação deve continuar até dois anos ou mais.⁽¹⁾

LACTAÇÃO:

A lactação é a secreção fisiológica de leite após o parto.⁽⁴⁾ Durante a gestação, as mamas passam por transformações para produzir leite.⁽³⁾ A maturação do tecido mamário nesse período é influenciada por muitos fatores, incluindo estrogênio, progesterona, prolactina, insulina, hormônio do crescimento, cortisol,

tiroxina e lactogênio placentário humano. Ou seja, embora seja dito que a lactação é controlada principalmente pela prolactina, o processo inteiro está sob um controle intrincado de muitos hormônios.⁽⁵⁾

A concentração de prolactina aumenta gradualmente durante a gestação; porém, as altas concentrações de estrogênio e progesterona inibem a secreção do leite, por bloquear os efeitos da prolactina no epitélio mamário. É a queda acentuada na progesterona que desencadeia o início da secreção do leite, pelos primeiros três dias após o parto.⁽⁵⁾ Nos primeiros dias, a produção é pequena, mas suficiente para atender às necessidades do recém-nascido, que tem estômago muito pequeno.⁽³⁾

Em geral, no terceiro ao quinto dia após o parto costuma ocorrer a “descida do leite”, ou apojadura. É quando as mamas ficam maiores e a mulher passa a produzir mais leite.⁽³⁾ Nesse período, o ato de o bebê sugar no peito é necessário para manter um suprimento adequado de leite, pois o estímulo dos mamilos transmitem impulsos sensoriais ao hipotálamo para iniciar a liberação de prolactina da hipófise anterior e oxitocina da hipófise posterior.⁽⁵⁾ A prolactina estimula a produção e a secreção de leite e a oxitocina estimula a contração das células mioepiteliais nos alvéolos e dutos mamários de modo que o leite possa ser ejetado da mama (descida do leite).^(4,5) A oxitocina também pode ser secretada através de outras vias sensoriais, motivo pelo qual as mulheres podem liberar leite ao escutar, cheirar ou até mesmo pensar no seu bebê. A prolactina, no entanto, é liberada somente em resposta ao estímulo nos mamilos.⁽⁵⁾

A síntese de prolactina e sua liberação dependem da inibição da secreção do fator inibitório de prolactina hipotalâmico (PIF), que, acredita-se, esteja intimamente associado com dopamina. A secreção da prolactina é regulada principalmente por neurônios liberadores de dopamina, o que significa que, quando os receptores de dopamina nas células secretoras de prolactina da hipófise anterior são ativados, a liberação de prolactina é inibida.⁽⁵⁾

Apesar de a prolactina controlar o volume de leite produzido, uma vez que a lactação esteja estabelecida, a produção de leite é regulada pela demanda do bebê. A lactação eventualmen-

te cessa se o leite não for removido da mama. A ausência do ato de sugar interrompe a descida do leite e restaura a produção normal do PIF. A redução do fluxo sanguíneo na mama reduz a entrega de oxitocina às células mioepiteliais (cuja função é contrair-se em volta dos ductos e ajudar a expelir o leite). Conseqüentemente, a secreção do leite é interrompida dentro de poucos dias.⁽⁵⁾

INDUÇÃO DA LACTAÇÃO:

Como visto, o estímulo mais eficiente para a lactação é o ato de sugar. Muitas mulheres amamentam na sala de parto, porque esse ato aumenta a ligação mãe-bebê e ajuda a estabelecer uma boa produção de leite. Caso não consiga imediatamente após o parto, a mãe deve ser encorajada a fazer isso assim que estiver fisicamente apta.⁽⁵⁾ Para algumas mulheres, no entanto, a descida do leite pode demorar um pouco mais. As cesarianas eletivas (programadas, em que a mulher não entra em trabalho de parto) têm sido apontadas como um fator associado a essa demora, por fatores hormonais e por dificultar a amamentação na primeira hora de vida, assim como os partos prematuros e a obesidade materna.⁽³⁾

É fundamental que a mulher se sinta confiante e conte com suporte da família, de sua rede de apoio e dos profissionais de saúde.⁽³⁾ A boa educação materna e o apoio em técnicas que promovam a lactação fisiológica são os métodos mais importantes para a indução da lactação.⁽⁴⁾ É importante saber que a maioria das mulheres produz uma quantidade suficiente de leite, desde que a criança sugue com frequência, por tempo adequado e com uma pega adequada, estimulando a produção do leite e o esvaziamento da mama.⁽³⁾ Além disso, como a produção de leite necessita de um aumento calórico de 450 a 500 kcal/dia,⁽²⁾ a mulher deve consumir uma dieta saudável, ingerir água em quantidade suficiente para matar a sede e repousar (sempre que possível).⁽³⁾

A quantidade de leite produzida é adequada quando o bebê é amamentado entre oito

e 12 vezes ao dia, se há ganho de peso constante após o quarto ou quinto dia de vida,⁽²⁾ se o bebê urina várias vezes ao dia (no mínimo seis vezes),^(2,3) demonstra estar satisfeito após as mamadas e se é ativo e responde aos estímulos.⁽³⁾

Embora o Ministério da Saúde ressalte que cada situação deva ser avaliada individualmente, já que há controvérsias quanto ao uso de medicamentos para aumentar a produção de leite,⁽³⁾ algumas vezes, tem sido utilizado tratamento farmacológico para ajudar a estimular a lactação.⁽⁴⁾ É importante que as medidas não farmacológicas sejam implementadas primeiramente, como massagem, consumo de lanches, aumento da hidratação, ouvir música, aplicação de calor na mama, amamentar após a refeição.⁽²⁾

A Associação Americana de Obstetras e Ginecologistas e a Academia de Medicina de Amamentação (uma organização médica dedicada a educar profissionais de saúde a dar apoio e manejar a amamentação) não recomendam nenhum galactagogo específico ou seu uso como primeira escolha, devido a evidências inconclusivas e potencial para eventos adversos.⁽²⁾

Antagonistas da dopamina podem produzir aumentos modestos na produção de leite materno, mas possuem um risco de eventos adversos, incluindo distonias. Se utilizados, tal tratamento deve ser limitado a uma ou duas semanas. Também há alguma preocupação quanto à presença desses fármacos no leite.⁽⁴⁾

METOCLOPRAMIDA:

Segundo a literatura, a metoclopramida é o antagonista de dopamina mais utilizado para a promoção da lactação,⁽⁴⁾ apesar de não ser uma indicação aprovada em bula.⁽⁵⁾

As evidências favorecem a eficácia,⁽⁶⁾ ainda que os dados não sejam considerados adequados.⁽⁷⁾ Por aumentar a secreção de prolactina,⁽⁵⁾ a metoclopramida promove a lactação em mulheres com produção inadequada; porém, pode ser menos efetiva quando há falha completa e prolongada na

produção de leite, especialmente naquelas que não conseguiram amamentar por 30 dias ou mais.⁽⁶⁾

Pode ser particularmente útil em mulheres cujos bebês não podem ser amamentados efetivamente (isto é, prematuros), embora estudos controlados randomizados recentes, que examinaram os efeitos da metoclopramida sobre o volume e a duração da produção de leite em mulheres com partos prematuros recentes, encontraram resultados pobres, apesar do uso da medicação e do apoio para a lactação. Nessa população especial, as mulheres provavelmente precisam de apoio à lactação através de vários recursos, abordando intervenções nutricionais, médicas e psicossociais.⁽⁵⁾

A dose mais comum é 10 mg, via oral, três vezes ao dia, por sete a 14 dias,^(4,5) com melhoras na lactação ocorrendo dentro de dois a cinco dias do início do tratamento.⁽⁵⁾

Um estudo randomizado, publicado em 1983, foi realizado em 13 primíparas (mulheres que passaram pelo primeiro parto) lactantes saudáveis. Enquanto sete mulheres receberam metoclopramida 10 mg, oralmente, três vezes ao dia a partir do primeiro dia pós-parto, seis mulheres receberam placebo. A produção média de leite medida na segunda lactação desde o terceiro até o oitavo dia foi cerca de 50% maior nas mães tratadas com metoclopramida do que no grupo controle. Os níveis séricos de prolactina foram mais altos no grupo tratado, mas não de forma significativa. Ocorreram mudanças mais precocemente na composição de aminoácidos do leite no grupo tratado, indicando uma taxa aumentada da transição do colostro para o leite maduro.⁽⁶⁾

Doses orais de 10 mg a cada oito horas por sete dias, então reduzidas por dois dias, foram relatadas como efetivas no aumento da produção de leite em mulheres com insuficiência na lactação após o parto de prematuros, segundo estudo publicado em 1986. A metoclopramida foi iniciada, em média, 32 dias pós-parto e foram observados aumentos na produção de leite de 93 para 197 mL/dia entre o primeiro e o sétimo dia de tratamento, com aumentos nos níveis séricos basais de prolactina correlacionados com o aumen-

to na produção do leite (de 18 a 121 ng/mL). Após o tratamento, 15 das 23 mulheres foram capazes de manter com sucesso a lactação.⁽⁶⁾

Outro estudo, publicado em 1994, concluiu que a administração oral de metoclopramida 10 mg, três vezes a dia, por 15 dias, foi efetiva na promoção da lactação em 32 mulheres com produção inadequada diária, em comparação com placebo. A produção de leite e os níveis de prolactina aumentaram em 82,5% e 34%, respectivamente, naquelas recebendo metoclopramida. O aumento na produção diária de leite foi correlacionado inversamente à idade, pois sete mulheres que receberam o fármaco e não conseguiram produzir leite suficiente para as necessidades diárias dos bebês eram mais velhas. Duas mulheres reclamaram de insônia e inquietação, com outra reclamando de vertigem.⁽⁶⁾

Apesar de metoclopramida aumentar a produção de leite, possui risco tanto para o bebê quanto para a mãe. Pode aumentar o risco de sintomas gastrintestinais, extrapiramidais e metemoglobinemia no bebê.⁽²⁾

A metoclopramida pode causar sintomas extrapiramidais (geralmente, reações distônicas agudas), sendo mais comuns em crianças e adultos jovens e em doses diárias acima de 500 µg/kg. Outros eventos adversos que afetam o sistema nervoso central incluem tontura, sonolência, inquietação, ansiedade, confusão e tremores. Há relatos raros de alucinações. Também ocorreu depressão, que pode ser severa, com ideação suicida e suicídio relatados.⁽⁴⁾ Por isso, pacientes que já tenham depressão, ou que estejam em risco de depressão, devem evitar o uso de metoclopramida.⁽⁶⁾

Há estudos limitados que relataram a presença da metoclopramida oral no leite materno em quantidades variadas.^(4,6,7) A dose estimada recebida pelo bebê é menos de 10% da dose materna ajustada pelo peso,⁽⁷⁾ o que significa de 1 a 45 µg/kg/dia com o uso materno de 30 mg/dia. Isso é abaixo da dose máxima diária recomendada infantil de 500 µg/kg/dia^(5,6) ou da dose de 100 µg/kg/dia que já foi utilizada em prematuros.⁽⁶⁾ Em um estudo, a dose estimada recebida por um bebê a partir do leite materno

variou de 6 a 24 µg/kg/dia em três a nove dias pós-parto e de 1 a 13 µg/kg/dia em oito a 12 semanas pós-parto.⁽⁷⁾ As doses maternas de 30 mg/dia não alteram a concentração de prolactina, de hormônio estimulante da tireoide ou de tiroxina livre nos bebês amamentados.⁽⁵⁾ Os únicos eventos adversos relatados em bebês amamentados expostos à metoclopramida foram gastrintestinais, como desconforto intestinal^(6,7) e aumento da formação de gás intestinal.⁽⁵⁻⁷⁾

A autora Trisha LaPointe afirma que o uso em curto prazo de metoclopramida para reestabelecer a lactação parece ser seguro, até mesmo para prematuros.⁽⁵⁾ No entanto, a Academia Americana de Pediatria considera que o uso de metoclopramida pelas mães durante a amamentação pode ser preocupante, devido à sua atividade bloqueadora dos receptores de dopamina,^(4,6) sendo os riscos desconhecidos. A OMS declara que não há dados suficientes, com as evidências disponíveis e/ou consenso de especialistas inconclusivos ou inadequados para determinar o risco para o bebê quando utilizada durante a amamentação. Sugere pesar os benefícios e riscos do tratamento nesses casos.⁽⁶⁾ A informação do produto licenciado no Reino Unido é de que não foram relatados problemas em humanos.⁽⁴⁾

A bula do medicamento de referência no Brasil para metoclopramida em comprimidos, Plasil® (Sanofi Medley), afirma que a metoclopramida é excretada pelo leite materno e reações adversas no bebê não podem ser excluídas; portanto, não deve ser utilizado durante a lactação.⁽⁸⁾

DOMPERIDONA:

A domperidona é um antagonista dopaminérgico com ações e usos similares àqueles da metoclopramida. Também há relatos de aumentar a produção de leite materno, podendo causar menos eventos adversos centrais do que a metoclopramida,⁽⁴⁾ motivo pelo qual tem sido usada, temporariamente, para aumentar a produção

de leite em mulheres com pouco suprimento, ainda que não seja uma indicação aprovada em bula.⁽⁶⁾

Em um pequeno estudo controlado, publicado em 2010, para determinar os efeitos da domperidona sobre a composição de nutrientes do leite materno, o volume do leite foi aumentado, a composição nutricional não foi substancialmente alterada e não foram observados eventos adversos significativos nas mães ou nos bebês.⁽⁴⁾

Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, publicado em 2001, envolvendo 16 mulheres (sendo sete no grupo tratamento e nove no grupo placebo), demonstrou que o uso em curto prazo de domperidona é seguro e efetivo. Concentrações baixas do fármaco (1,2 ng/mL) foram detectadas nas amostras de leite materno obtidas após cinco dias de tratamento com domperidona 10 mg, três vezes ao dia. A dose diária para o bebê foi estimada como sendo menos que 0,2 µg/kg. Não houve relatos de eventos adversos nos bebês que pudessem ser atribuídos à domperidona. No entanto, doses diárias maiores que 30 mg/dia têm sido associadas com um risco aumentado de arritmias ventriculares sérias e morte súbita cardíaca em adultos.⁽⁶⁾

É excretada em quantidades pequenas no leite humano, com os lactentes recebendo menos de 0,1% da dose materna ajustada pelo peso. As doses de 10 a 20 mg três vezes ao dia produziram uma concentração de menos de 1 µg/kg, ou cerca de 0,01% da dose materna ajustada pelo peso, ou dose infantil relativa (DIR). Os autores desse estudo, publicado em 2017, concluíram que o risco para os bebês parece ser insignificante, pois fármacos com DIR de menos de 10% são, geralmente, aceitáveis. Todavia, a ocorrência de eventos adversos, incluindo eventos cardíacos, não pode ser excluída em lactentes expostos à domperidona.⁽⁶⁾

A bula do medicamento de referência no Brasil para domperidona em comprimidos, Motilium® (Janssen-Cilag), não recomenda a amamentação às mulheres fazendo uso do produto. Não se sabe se a quantidade de domperidona que poderia ser ingerida por um lactente através do leite materno, ainda que baixa, seria nociva ao recém-nascido.⁽⁹⁾

Apesar de não terem sido observados eventos adversos em bebês amamentados cujas mães receberam domperidona, em 2004, a agência regulatória norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) publicou um alerta contra o uso desse fármaco para aumentar a produção de leite, por conta da possibilidade de eventos adversos sérios. Especialistas comentaram que esse alerta foi baseado em dados obtidos de pacientes doentes que receberam doses altas de domperidona endovenosa e que, se a mãe estiver ingerindo doses orais mais baixas, a quantidade total de fármaco ingerido pelo bebê seria extremamente pequena. Também recomendaram que doses baixas de domperidona ainda fossem consideradas para lactantes com pequeno volume de leite que não reajam a medidas não farmacológicas para aumentar a lactação. Entretanto, as pacientes devem ser alertadas para o risco de arritmias em doses altas, e aquelas que tenham doenças cardíacas conhecidas não devem fazer uso do fármaco.⁽⁴⁾

Ainda assim, os fabricantes do medicamento não recomendam a amamentação para mães que utilizam domperidona.^(6,9) O risco de eventos cardiovasculares sérios (arritmias ventriculares e morte súbita) parece superar os benefícios clínicos do uso para aumentar a produção de leite.^(2,6)

SULPIRIDA:

A sulpirida é um antipsicótico relatado como sendo um antagonista seletivo de receptores centrais de dopamina (D₂, D₃ e D₄).⁽⁴⁾ Aumenta os níveis séricos de prolactina e melhora a produção de leite em puérperas com lactação inadequada; porém, os dados são insuficientes, até o momento, para avaliar seu papel na lactação, pois todos os estudos envolveram populações relativamente pequenas de pacientes. As evidências são inconclusivas, de modo que seu uso não é aprovado para essa indicação.⁽⁶⁾

Doses orais de 50 mg, duas ou três vezes ao dia, por quatro dias até quatro semanas aumentaram os níveis séricos de prolactina e

MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA A INDUÇÃO OU A SUPRESSÃO DA LACTAÇÃO

também a produção de leite em puérperas com lactação inadequada, segundo três estudos publicados na década de 1980. Em um desses estudos, publicado em 1982, a eficácia foi observada em primíparas, mas não em múltiparas (mulheres que já tiveram vários partos). Isso foi atribuído aos aumentos espontâneos na secreção de leite no grupo de múltiparas sem medicação. Ou seja, mais estudos são necessários antes de recomendar-se sulpirida para a melhora da lactação, incluindo sobre possíveis efeitos endócrinos neonatais.⁽⁶⁾

É excretada no leite materno humano,^(4,6) justificativa utilizada pelo fabricante do medicamento de referência para sulpirida em cápsulas no Brasil, Equilid® (Sanofi Medley), para contraindicar a amamentação.⁽¹⁰⁾ Da mesma forma, no Reino Unido, seu uso deve ser evitado em mulheres que desejam amamentar.^(4,6) As evidências disponíveis e/ou o consenso de especialistas são inconclusivos ou inadequados para determinar o risco para o bebê quando utilizada durante a amamentação; por isso, é sugerido pesar os benefícios e riscos do tratamento nesses casos.⁽⁶⁾

Portanto, a sulpirida, assim como outros antagonistas de dopamina, pode produzir aumentos modestos na produção de leite materno, mas há preocupações quanto aos eventos adversos desse fármaco para a mãe e para o bebê. Como aparece no leite materno e pode ser associada a eventos adversos no lactente, é recomendado que não seja utilizada para aumentar a produção de leite.⁽⁴⁾

Entre os eventos adversos descritos em geral, podem ocorrer distúrbios do sono, superestimulação e agitação. Efeitos extrapiramidais podem ser frequentes, embora geralmente leves. Efeitos antimuscarínicos são mínimos. Doses de 100 mg causaram crise hipertensiva em seis de 26 pacientes hipertensos. Os meios pelos quais a sulpirida provocou a hipertensão não foram conhecidos, mas podem estar relacionados a um efeito noradrenérgico.⁽⁴⁾

INIBIÇÃO DA LACTAÇÃO:

A supressão da lactação é indicada para mulheres que não querem amamentar, aquelas que deram à luz um bebê natimorto e aquelas que so-

freram aborto.⁽⁵⁾ O aumento do volume das mamas, com conseqüente desconforto, e a galactorreia desencadeados pela secreção de prolactina no pós-parto podem ser problemáticos naquelas que optam por não amamentar ou são incapazes de fazê-lo.⁽⁴⁾ Tanto métodos farmacológicos quanto não farmacológicos já foram utilizados;⁽⁵⁾ entretanto, nenhum método foi bem avaliado, segundo revisão Cochrane publicada em 2009.⁽⁴⁾

Métodos não farmacológicos incluem banhos quentes para induzir o vazamento do leite e reduzir a pressão,⁽⁴⁾ compressas de gelo para reduzir a dor e inchaço locais^(4,5) e o uso de um sutiã de suporte bem ajustado. A remoção de quantidade suficiente de leite para reduzir a pressão, mas não suficiente para esvaziar a mama, pode ajudar a reduzir a produção gradualmente.⁽⁴⁾ Se o estímulo da mama for evitado (com ou sem o uso de faixas), a produção de leite continuará, levando à obstrução e distensão dos alvéolos mamários. Isso leva ao término da lactação após alguns dias. Porém, aproximadamente 40% das mulheres que utilizaram esse método sofreram desconforto e dor nas mamas, com 30% apresentando vazamento de leite através de seus mamilos.⁽⁵⁾

Tratamentos ativos, incluindo analgésicos leves, como ibuprofeno ou paracetamol, também podem ser usados, se necessário.^(4,5) Todavia, uma revisão, publicada em 1998, notou que a analgesia leve pode não ser suficiente para prevenir a dor considerável sentida por muitas mulheres.⁽⁴⁾ Ainda assim, o único tratamento farmacológico recomendado pela FDA em mulheres que não querem amamentar é o uso de analgésicos para o alívio da dor na mama. Desde 1998, a agência recomenda que não seja realizada a supressão da lactação com o uso de fármacos.⁽⁵⁾

Estrogênios sintéticos ou não esteroides foram historicamente usados para suprimir a lactação, mas esse uso é agora considerado inapropriado, por causa do risco aumentado de tromboembolismo.⁽⁴⁾

CABERGOLINA:

A cabergolina, derivado do ergot, é um agonista do receptor de dopamina e inibidor da prolactina, potente e de longa duração.^(4,6,7) Possui alta afinidade pelo receptor D_2 , com menor afinidade pelos receptores D_1 , α_1 - e α_2 -adrenérgicos e de serotonina (5-HT₁ e 5-HT₂).⁽⁷⁾ Seu mecanismo de ação na redução da prolactina sérica é a inibição da liberação da prolactina a partir da hipófise anterior, por sua ação agonista nos receptores D_2 .⁽⁷⁾ Sua longa duração da atividade pode ser relacionada à distribuição extensa nos órgãos altamente perfundidos, incluindo a hipófise, e à lenta eliminação a partir da hipófise, características observadas em estudos com animais. Também pode contribuir para isso um metabólito ativo que ainda não foi identificado.⁽⁶⁾

É usada no tratamento de distúrbios associados com hiperprolactinemia e para suprimir a lactação puerpéria por razões médicas. Não é recomendada para a supressão de rotina da lactação fisiológica ou no tratamento de dor e aumento do volume das mamas pós-parto, que podem ser aliviados adequadamente com analgésicos simples e suporte das mamas.⁽⁴⁾ O medicamento de referência para cabergolina em comprimidos no Brasil, Dostinex® (Pfizer), é também indicado em situações em que a inibição da lactação fisiológica imediatamente após o parto e/ou a supressão da lactação já estabelecida são clinicamente obrigatórias.⁽¹¹⁾

Doses orais únicas de 0,6 a 1 mg têm sido efetivas na inibição da lactação puerpéria em 63% a 100% das mulheres por até 14 dias em estudos controlados. A dose ótima parece ser 1 mg, que se demonstrou estatisticamente superior a doses mais baixas em um estudo de variação de doses, com 140 mulheres, publicado em 1991.⁽⁶⁾

No mais amplo estudo realizado até o momento, multicêntrico e duplo-cego, também publicado em 1991, uma dose única de 1 mg de cabergolina, administrada dentro de 27 horas do parto, foi tão efetiva quanto bromocriptina 2,5 mg adminis-

trada duas vezes ao dia por 14 dias para prevenir a lactação puerpéria em 272 mulheres.^(4,6) O sucesso completo (caracterizado como ausência de aumento do volume e de dor nas mamas, com somente leve secreção de leite espontânea) ocorreu em 78% e 69% das mulheres tratadas com cabergolina e bromocriptina, respectivamente. Mais 15% e 24%, respectivamente, obtiveram sucesso parcial (secreção moderada de leite e/ou aumento do volume ou dor leves a moderados). Nas mulheres definidas como responsivas completas no dia 15, a sintomatologia de rebote nas mamas foi significativamente menos frequente no grupo da cabergolina (5% das mulheres), comparada ao grupo da bromocriptina (24%) durante os dias 16 a 21. A eficácia geral da cabergolina em relação à ausência de atividade mamária foi significativamente superior à de bromocriptina durante o período de estudo de 21 dias. Ocorreram diminuições similares nos níveis séricos de prolactina com cada regime, embora as reduções tenham sido mais rápidas com cabergolina. Os efeitos rebotes da prolactina foram maiores no grupo da bromocriptina após o dia 15, alcançando significância estatística no dia 18. Os eventos adversos foram observados mais frequentemente com bromocriptina, incluindo hipotensão, ainda que não tenham atingido significância estatística.⁽⁶⁾

Desse modo, a cabergolina é preferida sobre a bromocriptina como agonista de dopamina de escolha por sua maior duração de ação, maior eficácia e perfil de eventos adversos mais favorável.⁽⁷⁾ O fármaco é, no mínimo, tão efetivo quanto bromocriptina, com as vantagens de administração de dose única, menos efeitos de rebote e menos eventos adversos.⁽⁶⁾

Para inibir a lactação fisiológica, a cabergolina é administrada em dose única de 1 mg (dois comprimidos de 0,5 mg) no primeiro dia pós-parto. Para a supressão da lactação já estabelecida, a dose é 0,25 mg (metade de um comprimido de 0,5 mg) a cada 12 horas por dois dias.^(4,11) Não se deve exceder a dose única de 0,25 mg em cada tomada em lactantes tratadas para a supressão da lactação estabelecida para se evitar potencial hipotensão postural.⁽¹¹⁾

A cabergolina não deve ser usada em pa-

MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA A INDUÇÃO OU A SUPRESSÃO DA LACTAÇÃO

cientes com hipertensão induzida pela gestação (pré-eclâmpsia, eclâmpsia, hipertensão pós-parto) a menos que os benefícios potenciais justifiquem os possíveis riscos.⁽⁷⁾

Em mulheres que receberam doses únicas de cabergolina para inibição da lactação puerpé-ria, ocorreram tonturas, sonolência ou cefaleia com incidência de menos de 10%, sendo observadas durante as primeiras 24 a 72 horas após a administração e desaparecendo depois. Dores abdominais, dores epigástricas e náuseas foram relatadas em menos de 2% das pacientes. Hipotensão ortostática (diminuição da pressão sistólica em 20 mmHg ou mais) foi relatada em 7% das 136 mulheres recebendo cabergolina em um estudo controlado amplo, mas houve somente um relato de hipotensão sintomática. Tanto tonturas, sonolências, náuseas quanto os efeitos hipotensivos ortostáticos tenderam a ser menos frequentes com cabergolina do que com o tratamento convencional com bromocriptina.⁽⁶⁾

A cabergolina deve ser considerada como agente de escolha para supressão da lactação pós-parto em mulheres que não desejam ou não são capazes de amamentar ou quando a amamentação é considerada indesejável por razões médicas (como defeitos nos mamilos ou outros distúrbios da mama).⁽⁶⁾ Entretanto, o uso rotineiro de dopaminérgicos como bromocriptina ou cabergolina não é recomendado para a supressão da lactação fisiológica.⁽⁴⁾

CONSIDERAÇÕES:

A maioria das puérperas que tenham dificuldade em amamentar inicialmente responde ao apoio emocional e educacional de profissionais da saúde, com intervenções nutricionais, médicas e psicossociais. Poucas necessitam de intervenção farmacológica.⁽⁵⁾

Como visto, não há nenhum fármaco aprovado para a indução da lactação. Todos são utilizados *off label*, cabendo ao farmacêutico fazer as devidas orientações, como a respeito da eficácia, da segurança e da limitação ao tempo de uso (ge-

ralmente uma ou duas semanas).

A maioria dos fármacos é transferida para o leite materno, mas a amamentação pode ser continuada na maioria das circunstâncias. Os profissionais de saúde devem encorajar as lactantes que necessitam de medicação a continuar amamentando sempre que possível. As estratégias para reduzir o risco para a criança incluem a hora da administração do medicamento: caso seja dose única diária, a administração antes do período de sono mais longo da criança pode ser aconselhável, para aumentar o intervalo até a próxima amamentação. Para medicamentos administrados várias vezes durante o dia, a administração imediatamente após a amamentação fornece o maior intervalo para a retrodifusão do fármaco do leite para o soro materno.⁽²⁾ Além disso, o bebê deve ser sempre observado por sinais não usuais, como sedação, irritabilidade, erupções cutâneas, diminuição do apetite, falha no crescimento ou em ganhar/manter o peso.⁽⁵⁾

Para a supressão da lactação, por mais que já tenham sido utilizados tanto métodos farmacológicos quanto não farmacológicos, nenhum método foi bem avaliado. Desse modo, o uso de fármacos, de forma geral, não é recomendado, pelo registro de eventos adversos sérios, principalmente com bromocriptina (que teve retirada sua aprovação para essa indicação e não está mais disponível comercialmente). Ainda assim, no Brasil, a cabergolina é aprovada para casos em que essa supressão é clinicamente necessária.

MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA A INDUÇÃO OU A SUPRESSÃO DA LACTAÇÃO

Referências:

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Breastfeeding**. Disponível em: <<https://www.who.int/health-topics/breastfeeding>>. Acesso em 26 mai. 2023.
2. FORINASH, A.B.; BARNES, K.N. Pregnancy and lactation. In: DIPIRO, J.T. *et al.* **DiPiro's Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach**. 12. ed. New York: McGraw-Hill, 2023. p.1291-1311.
3. BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia alimentar para crianças brasileiras menores de 2 anos**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-brasil/eu-queiro-me-alimentar-melhor/Documentos/guia_da_crianca_2019.pdf>. Acesso em 26 mai. 2023.
4. SWEETMAN, S.C. (Ed). **Martindale: The Complete Drug Reference**. London: The Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. Electronic version. Ann Arbor, Michigan: Merative. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 08 mai. 2023.
5. LAPOINTE, T. Obstetric drug therapy. In: ZEIND, C.S. *et al.* **Applied therapeutics**. The clinical use of drugs. 12. ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2024. p.999-1037.
6. MERATIVE. **Merative™ Micromedex® Drugdex®**. Electronic version. Ann Arbor, Michigan: Merative. Disponível em: <<http://www.micromedexsolutions.com>>. Acesso em 08 mai. 2023.
7. COBAUGH, D.J. (Ed). **AHFS Drug Information**. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists, 2022.
8. PLASIL: cloridrato de metoclopramida, comprimidos. Responsável Técnico: Ricardo Jonsson - CRF-SP nº 40.796. Suzano: Sanofi Medley, 2022. Bula para profissionais de saúde.
9. MOTILIUM: domperidona, comprimidos. Responsável Técnico: Erika Diago Rufino - CRF-SP nº 57.310. São Paulo: Janssen-Cilag, 2021. Bula para profissionais de saúde.
10. EQUILID: sulpirida, cápsulas. Responsável Técnico: Ricardo Jonsson - CRF-SP nº 40.796. Suzano: Sanofi Medley, 2021. Bula para profissionais de saúde.
11. DOSTINEX: cabergolina, comprimidos. Responsável Técnico: Andrea T. Nichele - CRF-SP nº 44.063. São Paulo: Pfizer, 2022. Bula para profissionais de saúde.

CENTRO DE INFORMAÇÃO SOBRE MEDICAMENTOS DO CONSELHO REGIONAL DE FARMÁCIA DO ESTADO DO PARANÁ
CIM FORMANDO - Edição nº 03 - Ano XX - 2023

Pesquisa e elaboração: Centro de Informação sobre Medicamentos.
Gerente Técnico-Científico: Jackson Carlos Rapkiewicz - CRF-PR 14.200
Farmacêuticas: Rafaela Grobe - CRF-PR 16.311
Karin Juliana Bitencourt Zaros - CRF-PR 15.619
Diagramação: Michelly M T Lemes Trevisan
Twitter: twitter.com/cimcrfpr