

AMAURY CANTILINO
JOEL RENNÓ JR.
HEWDY LOBO RIBEIRO
JULIANA PIRES CALVASAN
RENATA DEMARQUE
JERÔNIMO DE A. MENDES RIBEIRO
GISLENE VALADARES
RENAN ROCHA
ANTÔNIO GERALDO DA SILVA

QUAIS ANTIDEPRESSIVOS PODEMOS PRESCREVER NA LACTAÇÃO?

WHICH ANTIDEPRESSANTS MAY WE PRESCRIBE DURING BREASTFEEDING?

Resumo

Depressão materna não tratada está associada a sofrimento significativo para a mãe, a criança e a família. Ela afeta a capacidade de a mãe interagir adequadamente com seu filho. Médicos se preocupam com o tratamento farmacológico durante esse período, em função da exposição dos recém-nascidos ao medicamento no leite materno. Este artigo sugere que, quando o tratamento com antidepressivos for indicado para depressão pós-parto, as mulheres geralmente não devem ser aconselhadas a interromper a amamentação. Quanto à escolha do antidepressivo específico, paroxetina e sertralina devem ser considerados em primeiro lugar. Embora algum cuidado exista em relação à fluoxetina, ao citalopram e à venlafaxina, devido às altas concentrações dessas substâncias no leite humano, os médicos devem considerar que, se a mãe foi eficazmente tratada com um desses medicamentos durante a gravidez, geralmente também é aceitável que o tratamento com o mesmo medicamento seja mantido (em vez de mudar para outro antidepressivo), mesmo que a mãe esteja amamentando.

Palavras-chave: Depressão pós-parto, antidepressivos, lactação.

Abstract

Untreated maternal depression is associated with serious morbidity for the mother, the infant, and the family. The condition has significant negative effects on the mother's ability to interact appropriately with her child. There are concerns regarding pharmacological treatment during this period because of the infant's exposure to medication through breast milk. This article advocates that, when antidepressant treatment is indicated for postpartum depression, women should generally not be advised to stop breastfeeding. With regard

to the specific antidepressant chosen for each case, paroxetine and sertraline should be considered first. Even though some concern exists with regard to fluoxetine, citalopram, and venlafaxine, because of their high concentrations in human milk, clinicians should consider that, if the mother has been effectively treated with one of these drugs during pregnancy, it is usually acceptable that treatment with the same drug should be maintained (rather than switching to another drug), even among breastfeeding mothers.

Keywords: Postpartum depression, antidepressants, lactation, breastfeeding.

INTRODUÇÃO

Estima-se que 14% das mulheres entre 4 e 6 semanas de puerpério apresentem síndrome depressiva. Os episódios depressivos encontrados nesse período em geral se iniciam nas primeiras 4 semanas de pós-parto (40,1%); no entanto, algumas mulheres apresentam início dos sintomas durante a gestação (33,4%) ou até mesmo antes da gravidez (26,5%). Cerca de 20% dessas mães deprimidas podem apresentar ideias de provocar danos a si mesmas¹. Além disso, esses sintomas se sobrepõem à ansiedade, e não é raro que ambas as condições sejam encontradas em comorbidade².

É importante que a depressão pós-parto seja reconhecida como uma condição relevante, que pode ter impactos negativos sobre a mãe, a criança e toda a família. Sabendo-se que o período pós-parto é particularmente estressor para a mulher, os sintomas maternos não podem ser negligenciados. Monitoramento clínico e investigação cuidadosa devem ser oferecidos às mães que estejam com dificuldades para lidar com a sobrecarga².

O tratamento para a depressão pós-parto envolve psicoterapia, medidas de higiene do sono e farmacoterapia

com antidepressivos. Intervenções não farmacológicas, como a psicoterapia, devem ser consideradas especialmente para depressões leves a moderadas. Para mulheres com depressão moderada a grave, assim como em alguns casos com transtorno de ansiedade comórbido, os medicamentos são geralmente a terapêutica de escolha. Além disso, para mulheres com história progressiva de depressão pós-parto ou que foram tratadas com antidepressivos durante a gravidez, os antidepressivos são o modo preferido de tratamento para a profilaxia de novos episódios ou recaídas. A situação é complicada pelo fato de que há dois pacientes a considerar: uma mãe que precisa de tratamento e um bebê que não carece de medicações, mas que necessita de uma mãe sadia e em condições de lhe prestar cuidados indispensáveis².

Muitas mulheres são aconselhadas a suspender a lactação ou a evitar tomar medicações necessárias devido a possíveis preocupações relacionadas a eventos adversos nos seus bebês. Essas sugestões frequentemente não estão baseadas em evidências. Os psiquiatras precisam conhecer os aspectos farmacológicos relacionados a esse tipo de prescrição, pois são frequentemente indagados pelas pacientes, pelos obstetras e pelos neonatologistas quanto à escolha do antidepressivo a ser eventualmente utilizado. Qual o mais adequado para essa situação?

Este texto procura responder a essa pergunta. Além disso, são expostas considerações a respeito de como avaliar os potenciais riscos e benefícios relacionados ao uso de antidepressivos na lactação, no intuito de guiar a avaliação das opções disponíveis.

CONSIDERAÇÕES GERAIS

Para pesar os riscos e benefícios nessa avaliação, os médicos precisam considerar vários aspectos, como, por exemplo, a necessidade do uso da medicação pela mãe, a quantidade do fármaco excretado no leite humano, a extensão da absorção oral pelo bebê lactente e os potenciais efeitos adversos na criança exposta. A idade do bebê também é um fator importante no processo de tomada de decisão: os eventos adversos associados à exposição às medicações através da lactação ocorrem mais frequentemente em recém-nascidos com menos de 2 meses, e raramente em crianças com mais de 6 meses³.

Em geral, as propriedades químicas de uma substância, como falta de ionização, baixo peso molecular, pequeno

volume de distribuição, pouca ligação a proteínas do soro materno e alta solubilidade lipídica, facilitam a eliminação da medicação no leite humano. Os fármacos com meias-vidas longas são mais susceptíveis de se acumular no leite materno. Medicações com elevada biodisponibilidade oral são mais facilmente absorvidas pela criança⁴.

Todos os medicamentos podem ser excretados no leite humano. Para a maior parte, a excreção ocorre por difusão passiva. A concentração de fármaco no leite pode ser utilizada para estimar a dose diária da medicação ingerida pelo lactente, supondo uma média de ingestão de leite de 150 ml por kg de peso corporal por dia. A dose infantil por kg de peso do corpo pode então ser expressa como uma porcentagem da dose materna por kg de peso corporal. Quando a dose relativa é inferior a 10%, a exposição pode ser considerada insignificante. Por outro lado, quando esse valor é superior a 10%, há a necessidade de maior preocupação⁵. Embora essa diretriz seja um tanto arbitrária, parece razoável acreditar que exposições menores que 10% não devam causar eventos adversos significativos na maioria das crianças. Esse limite também tem sido aceito por organizações como a American Academy of Pediatrics. De qualquer modo, a possibilidade de reações idiossincráticas, não relacionadas à dose, nunca pode ser descartada. A dificuldade é que a literatura sobre os efeitos das medicações na amamentação é escassa e largamente confinada a relatos de caso ou pequenas séries de casos².

O tempo de exposição e a duração da terapia são outros aspectos importantes. A decisão de amamentar quando se está continuando um tratamento com um agente para o qual a exposição *in utero* já vinha ocorrendo difere de uma decisão de iniciar uma nova terapia no período pós-parto. Do mesmo modo, os riscos de uma terapia em dose única ou de um tratamento a curto prazo podem ser diferentes daqueles de uma terapia crônica³.

OS ANTIDEPRESSIVOS

Os inibidores da monoaminoxidase (IMAO) são uma classe de antidepressivos raramente prescrita nessa população. Isso se deve possivelmente ao fato de os IMAO terem um perfil desfavorável de efeitos colaterais, mesmo em não grávidas e não lactantes. No entanto, nos poucos casos publicados, a presença de IMAO no leite materno foi baixa. A maioria dos dados encontrados para os antidepressivos tricíclicos,

AMAURY CANTILINO
JOEL RENNÓ JR.
HEWDY LOBO RIBEIRO
JULIANA PIRES CALVASAN
RENATA DEMARQUE
JERÔNIMO DE A. MENDES RIBEIRO
GISLENE VALADARES
RENAN ROCHA
ANTÔNIO GERALDO DA SILVA

principalmente nortriptilina e amitriptilina, apontam para uma quantidade no leite também considerada baixa².

Por outro lado, percentuais das doses maternas que se aproximam dos níveis significativos (10% ou mais) têm sido relatados para fluoxetina⁶, citalopram⁷ e venlafaxina⁸. As mães que desejam amamentar seus bebês e que estão utilizando esses agentes devem ser aconselhadas sobre os benefícios do aleitamento materno, bem como sobre o risco potencial ao qual a criança pode estar exposta e sobre o fato de que os efeitos de longo prazo dessa exposição são desconhecidos. Deve-se considerar a monitorização do crescimento e do desenvolvimento neuropsicomotor da criança³.

Em apanhado recente de casos relatados, observou-se dose relativa no lactente de aproximadamente 0,5-3% para duloxetina, mirtazapina, paroxetina, sertralina, bupropiona e fluvoxamina; até 6% para escitalopram; até 8% para desvenlafaxina; até 10% para venlafaxina e citalopram; e 12% para fluoxetina⁹.

Obviamente, a concentração da medicação no plasma do lactente é uma medida mais direta da exposição do que a concentração no leite. Dentre os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), a paroxetina, a fluvoxamina e a sertralina produzem níveis plasmáticos indetectáveis. Alguns outros antidepressivos têm apresentado níveis indetectáveis, como a duloxetina e a bupropiona⁵.

Foram detectados em concentrações extremamente baixas no plasma do lactente o escitalopram, a reboxetina e a mirtazapina. Os níveis de citalopram foram mensuráveis em algumas crianças, embora relativamente baixos na maior parte. A fluoxetina e a venlafaxina produzem as maiores concentrações plasmáticas nos lactentes⁵.

Nos casos em que concentrações elevadas foram encontradas, as crianças tinham idade geralmente abaixo de 3-4 meses¹⁰. A capacidade de metabolizar medicações geralmente não é totalmente desenvolvida em recém-nascidos, mas aumenta gradualmente à medida que a função hepática amadurece, durante os primeiros 3-6 meses após o parto. Após esse período, não se espera a ocorrência de níveis plasmáticos infantis mensuráveis para qualquer antidepressivo. Por outro lado, em recém-nascidos pré-termo, a capacidade metabólica será ainda mais prejudicada do que em recém-nascidos a termo. Assim, a idade da criança é um fator central para se levar em consideração ao realizar uma análise de risco individual⁵.

POSSÍVEIS EFEITOS ADVERSOS NAS CRIANÇAS

Há suspeita de que eventos adversos possam surgir em crianças amamentadas por mães tratadas com antidepressivos. Os relatos apontam que esse tipo de ocorrência tende a acontecer mais frequentemente após a exposição à fluoxetina e ao citalopram do que a outros medicamentos. Os efeitos observados têm sido quase sempre sutis e inespecíficos, e podem até mesmo ter surgido por acaso. Por exemplo, choro frequente, irritabilidade, diminuição do apetite e fezes aquosas foram descritos em alguns casos com a fluoxetina. Para o citalopram, hipotonia, cólicas, diminuição da alimentação e dificuldade com o sono foram relatados em casos individuais^{5,11}. A Erva de São João pode causar cólicas, sonolência e letargia no bebê lactente, embora a produção de leite e o peso da criança não pareçam ser afetados adversamente¹².

Dados de neurodesenvolvimento de longo prazo após a exposição da criança a antidepressivo através do leite materno são insuficientes. Tais estudos são também metodologicamente desafiadores, já que envolvem um longo tempo de acompanhamento e a necessidade de controle de diversos fatores, como a exposição à própria doença materna. Embora haja uma falta de dados relativos à exposição através do leite materno, algumas informações prospectivas de longo prazo estão disponíveis após a exposição *in utero* a antidepressivos. Esses estudos não mostram alterações clinicamente significativas, e isso parece tranquilizador, uma vez que a exposição *in utero* leva a concentrações séricas que são pelo menos 5 a 10 vezes mais elevadas do que a exposição através do leite materno⁵.

ENFIM, QUAL ESCOLHER?

Vários estudos demonstraram diminuição dos sintomas depressivos resultante de tratamento com ISRS no pós-parto, tais como a sertralina, a fluvoxamina, a paroxetina e a fluoxetina. Assim, os ISRS são considerados a terapia de primeira linha para depressão pós-parto. O grupo dos ISRS também é recomendado no tratamento da distímia, transtorno do pânico e transtorno obsessivo-compulsivo durante esse período⁵.

Considerando o bom perfil de tolerabilidade, a eficácia em sintomas ansiosos, o maior número de casos estudados e a segurança para o recém-nascido em termos de efeitos adversos, a paroxetina e a sertralina têm sido consideradas

as medicações de escolha para o tratamento da depressão pós-parto em mulheres que estão amamentando¹³. Uma vez que há uma certa preocupação quanto à possibilidade de teratogênese sob a forma de anomalias cardíacas relacionadas à paroxetina¹⁴, tende-se a evitar essa medicação caso a mulher pretenda ter nova gravidez.

E, quanto àquelas situações em que a mulher já vem usando um antidepressivo ao longo da gravidez: deve-se trocar o medicamento utilizado por um "mais seguro" na lactação? Em primeiro lugar, é importante frisar que a descontinuação de um tratamento antidepressivo que seja essencial no pós-parto deve ser evitada (mudar para outro antidepressivo nesse período vulnerável pode ser problemático). Assim, a questão da segurança para o bebê na lactação deve, preferencialmente, ser levado em consideração já quando o tratamento medicamentoso for iniciado em uma mulher, seja durante a gravidez ou até antes disso⁵. Ou seja, para mulheres deprimidas em idade reprodutiva, mesmo que não estejam grávidas ou lactentes, a segurança perinatal na hora da prescrição deve ser uma variável de grande importância, já que o antidepressivo que estiver sendo eficaz tenderá a ser mantido durante todo o período de gestação e pós-parto. O melhor antidepressivo para grávidas e lactentes é aquele que tem funcionado bem.

Recomenda-se frequentemente que, quando possível, fluoxetina e citalopram sejam evitados ou utilizados com precaução devido aos seus níveis plasmáticos infantis mais elevados quando comparados a outros medicamentos, além do possível risco de efeitos adversos na criança. No entanto, se a mãe foi tratada com fluoxetina ou citalopram anteriormente e o tratamento foi eficaz, ou se a mãe já está usando um desses medicamentos durante a gravidez, pode continuar usando o mesmo no período pós-parto. De maneira geral, quando o tratamento com antidepressivos é indicado no período pós-parto, as mulheres não devem ser aconselhadas a interromper a amamentação¹⁵.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A maioria dos antidepressivos tem meia-vida longa, e seus níveis no leite materno costumam variar relativamente pouco entre os intervalos de dose. Consequentemente, medidas como evitar a amamentação durante a fase de pico de concentração, tomar a dose diária do antidepressivo à noite, logo depois da mamada, ou extrair – e descartar – o

leite materno coincidente com o pico plasmático têm pouco valor, uma vez que só reduzem levemente a exposição⁵.

O número de casos relatados na literatura varia significativamente entre as diversas medicações. A fluoxetina, a paroxetina, a sertralina e o citalopram são os medicamentos mais estudados. Inevitavelmente, algum grau de incerteza existe para os antidepressivos com número menor de relatos de crianças expostas, mesmo quando não há efeitos adversos identificados. Desta maneira, os medicamentos para os quais existem poucos dados, tais como fluvoxamina, duloxetina, reboxetina, bupropiona, mirtazapina, agomelatina, dentre outros, não devem ser considerados como tratamentos de primeira linha, embora possam ser usados em casos especiais.

Um banco de dados abrangente e atualizado está disponível no site LactMed (<http://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>). O LactMed inclui informações atualizadas sobre os níveis das medicações no leite humano e no plasma de recém-nascidos, possíveis efeitos adversos em crianças amamentadas, potenciais efeitos do fármaco sobre a lactação e recomendações de medicações alternativas a serem analisadas quando o fármaco pesquisado parece impróprio.

Conflitos de interesse: Amaury Cantilino proferiu palestras para os Laboratórios Abbott do Brasil e Servier nos últimos 2 anos. Os demais autores informam não haver conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Fontes de financiamento inexistentes.

Correspondência: Amaury Cantilino, Av. Domingos Ferreira, 2160/108, CEP 51111-020, Recife, PE. E-mail: cantilino@hotmail.com

Referências

1. Wisner KL, Sit DK, McShea MC, Rizzo DM, Zoretich RA, Hughes CL, et al. Onset timing, thoughts of self-harm, and diagnoses in postpartum women with screen-positive depression findings. *JAMA Psychiatry*. 2013;70:490-8.
2. Moretti M. Breastfeeding and the use of antidepressants. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2012;19:e387-90.
3. Sachs HC; Committee On Drugs. The transfer

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO

AMAURY CANTILINO
JOEL RENNÓ JR.
HEWDY LOBO RIBEIRO
JULIANA PIRES CALVASAN
RENATA DEMARQUE
JERÔNIMO DE A. MENDES RIBEIRO
GISLENE VALADARES
RENAN ROCHA
ANTÔNIO GERALDO DA SILVA

ARTIGO

- of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics. *Pediatrics*. 2013;132:e796-809.
- Hale TW. Maternal medications during breastfeeding. *Clin Obstet Gynecol*. 2004;47:696-711.
 - Berle JO, Spigset O. Antidepressant use during breastfeeding. *Curr Womens Health Rev*. 2011;7:28-34.
 - Kristensen JH, Ilett KF, Hackett LP, Yapp P, Paech M, Begg EJ. Distribution and excretion of fluoxetine and norfluoxetine in human milk. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;48:521-7.
 - Moretti ME. Psychotropic drugs in lactation – Motherisk Update 2008. *Can J Clin Pharmacol*. 2009;16:e49-57.
 - Newport DJ, Ritchie JC, Knight BT, Glover BA, Zach EB, Stowe ZN. Venlafaxine in human breast milk and nursing infant plasma: determination of exposure. *J Clin Psychiatry*. 2009;70:1304-10.
 - Chad L, Pupco A, Bozzo P, Koren G. Update on antidepressant use during breastfeeding. *Can Fam Physician*. 2013;59:633-4.
 - Kearns GL, Abdel-Rahman SM, Alander SW, Blowey DL, Leeder JS, Kauffman RE. Developmental pharmacology – drug disposition, action, and therapy in infants and children. *N Engl J Med*. 2003;349:1157-67.
 - Gentile S. Use of contemporary antidepressants during breast-feeding: a proposal for specific safety index. *Drug Saf*. 2007;30:107-21.
 - Dugoua JJ, Mills E, Perri D, Koren G. Safety and efficacy of St. John's wort (*hypericum*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol*. 2006;13:e268-76.
 - Kim DR, Epperson CN, Weiss AR, Wisner KL. Pharmacotherapy of postpartum depression: an update. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15:1223-34.
 - Myles N, Newall H, Ward H, Large M. Systematic meta-analysis of individual selective serotonin reuptake inhibitor medications and congenital malformations. *Aust N Z J Psychiatry*. 2013;47:1002-12.
 - Berle JØ, Steen VM, Aamo TO, Breilid H, Zahlsen K, Spigset O. Breastfeeding during maternal antidepressant treatment with serotonin reuptake inhibitors: infant exposure, clinical symptoms, and cytochrome p450 genotypes. *J Clin Psychiatry*. 2004;65:1228-34.

PSICOFOBIA É UM CRIME!

APOIE A ABP NESTA CAMPANHA



Venha você também para a nossa campanha.
Faça um selfie contra a Psicofobia!

A SOCIEDADE
CONTRA
O PRECONCEITO

