

Medicamentos de Risco para a Gravidez e Lactação Comercializados no Brasil: uma Análise de Bulas

Maria Socorro de Souza RIBEIRO ¹, Rodolfo Navarro NUNES ², Cleber Domingos Cunha DA SILVA ³,
Elisa Cazue SUDO ⁴, Daniel Marques MOTA ⁵, Helena Lutécia Luna COELHO ^{1*}.

¹ Grupo de Prevenção ao Uso Indevido de Medicamentos (GPUIM). Universidade Federal do Ceará.

² Ministério da Saúde. ³ Secretaria da Saúde do Estado do Ceará.

⁴ Coordenação de Pesquisa e Comunicação Científica/Fundação de Ensino e Pesquisa
em Ciências da Saúde/Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal.

⁵ Departamento de Economia da Saúde. Ministério da Saúde.

RESUMO. Este trabalho avaliou medicamentos de risco na gravidez e lactação comercializados no Brasil a partir da análise de bulas. Utilizou-se a classificação de risco conhecido na gravidez e lactação adotada pela FDA e atualizada por Briggs e colaboradores. Das 358 bulas analisadas, apenas quatro informavam a classificação de risco na gravidez. Das 196 especialidades farmacêuticas classificadas como de risco na lactação, 94 (48%) informavam a contra-indicação e somente seis (3%) apresentaram informações sobre possíveis reações adversas para o lactente. Essas falhas, entre outras apontadas neste estudo, são preocupantes, na medida em que não alertam aos prescritores sobre o uso correto de medicamentos, podendo conduzir a erros de prescrição e, conseqüentemente, causar danos à saúde da gestante, feto e criança.

SUMMARY. "Medicaments of risk in pregnancy and lactation marketed in Brazil: an analysis of the bula contents". This paper presents an evaluation of medicaments marketed in Brazil that represents a risk in pregnant and breast-feeding women through the analysis of the bula information contents. For this objective, the classification of known risk in pregnancy and lactation adopted by the FDA was used. Of the 358 bulae analyzed, only four informed about the risk category in pregnancy. Of the 196 bulae of medicines that are classified as risk for the breast-feeding women, 94 (48%) informed such contraindication and only six (3%) presented information about adverse reactions in infants. These and others omissions observed in the bulae analyzed in this study, characterizes a risky situation, inasmuch they are not able to alert the doctors about the careful use of these medicaments, favoring prescribing errors and causing damages for pregnant woman, fetus and infant.

INTRODUÇÃO

A informação é parte integrante do medicamento, imprescindível ao seu emprego terapêutico. O papel intrínseco da informação na constituição do medicamento é reconhecido por autores como Vernengo ¹, que define o medicamento como "um princípio ativo em uma forma farmacêutica acompanhada de informação que facilita o uso correto do produto", e Herxheimer ² que o considera "um fármaco com informação relevante" e ressalta a necessidade de conhecimento e habilidade para o uso dessa informação. Em cada país, a autoridade reguladora da área de medicamentos estabelece os padrões da informação que deve acompanhar os produtos farmacêuticos para orientar os profissionais de saúde e os usuários. A informação deve ter por objetivos promover o uso adequado dos medicamentos e reduzir os riscos associados à exposição.

O papel da informação que acompanha o medicamento é ainda mais crítico quando se trata do uso na gravidez e lactação, principalmente devido aos riscos potenciais ao feto e à criança. As informações sobre a segurança do uso de medicamentos nas gestantes e lactantes são usualmente insuficientes para uma análise consistente dos dados, considerando que essas categorias de pacientes não são incluídas nos estudos clínicos realizados durante o desenvolvimento da maior parte dos medicamentos ³.

Essa preocupação a respeito dos efeitos dos medicamentos na gravidez resultou na elaboração de um sistema adotado internacionalmente, que classifica os medicamentos em cinco categorias, designadas pelas letras A, B, C, D e X (Tabela 1), baseado no risco ao desenvolvimento do feto.

De acordo com os dados da agência reguladora de medicamentos dos Estados Unidos, a

PALAVRAS-CHAVE: Bula, Gravidez, Informação, Lactação, Medicamento.

KEY WORDS: Bula, Pregnancy, Information, Lactation, Medicine.

* Autora para o envio de correspondências: helenaluna@secrel.com.br

Food and Drug Administration (FDA), cerca de dois terços dos medicamentos aprovados naquele país estão classificados na categoria C, ou seja, não foram estudados em grávidas humanas e não há estudos em animais, ou aqueles realizados revelaram efeitos adversos. Menos de 1% dos medicamentos são registrados na categoria A e, portanto são considerados de uso seguro na gestação com base em estudos controlados realizados em mulheres grávidas ^{4,5}. Em geral, as informações sobre os efeitos na gravidez humana tornam-se disponíveis após a comercialização dos produtos, por meio de relatos individuais de anomalias congênitas, relatos de casos clínicos, estudos epidemiológicos e sistemas de notificação de eventos adversos ⁶. É o caso, por exemplo, do misoprostol, um medicamento anti-úlceras cuja teratogenicidade foi conhecida em decorrência do uso indiscriminado como abortivo no Brasil ⁷.

A maioria das informações disponíveis sobre medicamentos de riscos na gravidez relaciona-se com o efeito teratogênico. Embora a etiologia das malformações congênitas seja em grande parte desconhecida, estima-se que de 2 a 5% são associadas aos medicamentos ⁸ e, portanto, potencialmente evitáveis. Outros efeitos importantes são: morte fetal, retardo no crescimento, toxicidade funcional e materna e complicações no parto ⁹. De modo geral, os efeitos dependem do fármaco, da idade gestacional, da dose e fre-

quência de administração ^{8,10}. É necessário ainda considerar as mudanças fisiológicas próprias da gestação (aumento do volume plasmático e da depuração renal, entre outros) que podem afetar a farmacocinética dos medicamentos alterando sua eficácia e toxicidade.

As informações encontradas na literatura sobre a lactação recomendam também a restrição ao uso de diversos medicamentos nessa fase, uma vez que podem ser excretados no leite e causar efeitos adversos na criança, ou ainda, inibir ou estimular a lactação. Embora o conhecimento sobre a relação entre medicamentos e amamentação tenha aumentado, ainda se desconhece o efeito de muitos fármacos utilizados pela nutriz. Além da necessidade de prevenir o uso de medicamentos incompatíveis com a lactação, salienta-se a importância de evitar a interrupção desnecessária da amamentação movida pelo receio dos profissionais quanto aos efeitos adversos. Os esforços devem assegurar que o tratamento materno seja indicado quando necessário, e então selecionar o medicamento compatível com o aleitamento ¹¹, ou caso a relação custo-benefício justifique, interromper a amamentação e garantir o tratamento da lactante. A segurança de certos medicamentos depende da idade da criança e especial precaução deve ser considerada no uso de medicamentos em crianças prematuras e em menores de 1 mês de idade ¹².

Categoria A	Estudos controlados realizados não demonstraram riscos para o feto durante o primeiro trimestre de gravidez, nem existem evidências de riscos em trimestres posteriores, sendo improvável possibilidade de teratogênese.
Categoria B	Divide-se em: 1. Estudos em animais não demonstraram risco teratogênico, enquanto não se dispõe de estudos controlados na gravidez humana; ou 2. Estudos em animais têm demonstrado efeitos teratogênicos que não foram confirmados em grávidas humanas durante o primeiro trimestre da gestação, e não existem evidências de riscos em trimestres posteriores.
Categoria C	Divide-se em: 1. Estudos em animais têm demonstrado efeitos teratogênicos sobre o feto e não existem estudos em mulheres; ou 2. Não existem estudos disponíveis em mulheres, nem em animais. São medicamentos que só devem ser administrados se o benefício esperado para a mãe justificar o risco potencial para o feto.
Categoria D	Existem claras evidências de risco teratogênico, mas os benefícios acarretados com o uso possam torná-los aceitáveis.
Categoria X	Os estudos em animais ou em humanos demonstraram evidentes risco de teratogênese, o que claramente supera o possível benefício em mulheres grávidas. Os medicamentos dessa categoria estão contra-indicados em mulheres que estão ou possam ficar grávidas.

Tabela 1. Classificação de Risco dos Medicamentos para Uso na Gravidez. Fonte: Briggs *et al.* ¹³.

Neste contexto, ressalta-se a importância de melhorar a qualidade das informações sobre a segurança do uso dos medicamentos durante a gravidez e a amamentação. Entretanto, existe uma carência de estudos abrangentes publicados sobre o conteúdo dos materiais informativos que acompanham os medicamentos no mercado nacional. Assim, este trabalho apresenta uma extensa análise de bulas de medicamentos do mercado brasileiro contendo fármacos classificados como de risco na gravidez ou lactação. Trata-se de um estudo desenvolvido a partir de um levantamento realizado, em 1994, pelo GPUIM em parceria com o Instituto Brasileiro de Defesa do Consumidor (IDEC), o qual foi refeito e ampliado na presente versão.

METODOLOGIA

Amostragem para análise de bulas de medicamentos de risco na gravidez

Inicialmente fez-se o levantamento dos fármacos e as correspondentes especialidades farmacêuticas existentes no mercado brasileiro com classificação conhecida de risco na gravidez, a qual está baseada na lista publicada pela FDA, que os ordenam em cinco categorias de risco, e atualizada por Briggs *et al.*¹³ (Tabela 2).

As fontes de informação sobre o mercado brasileiro foram o Dicionário Terapêutico Guanabara 97/98¹⁴ e o Dicionário de Especialidades

Farmacêuticas 1999/2000¹⁵ e 2000/2001¹⁶ que, apesar de não terem caráter oficial, eram as fontes mais completas disponíveis na época do estudo.

O levantamento resultou em 1.007 fármacos e 3.978 especialidades farmacêuticas correspondentes. Do total de especialidades, 2.303 (57,89%) apresentavam apenas um princípio ativo e 1.675 (42,10%) constituíam associações medicamentosas.

Na categoria A* - a considerada mais segura - foram classificadas 282 especialidades (52 fármacos) e 222 (39 fármacos) na categoria B*. Já na categoria C teve 1.865 especialidades (208 fármacos), enquanto na D ficou um total de 417 (79 fármacos) e 138 (20 fármacos) na categoria X. Para o estudo das bulas foram excluídas as especialidades pertencentes às categorias de menor risco, A e B, num total de 1.054. Permaneceram na análise 2.924 especialidades contendo fármacos classificados nas categorias de maior risco (C, D e X) e nas subcategorias A* e B*.

Das 2.924 especialidades selecionadas (categorias C, D, X, A*, B*), foi retirado um máximo de quatro especialidades/fármaco para a análise das bulas. Por questões práticas, principalmente a dificuldade de se conseguir todas as bulas, apenas 50% dos fármacos da categoria C foram incluídos na análise, além de 100% daqueles ori-

Risco	Mudança de Classificação	Significado
A*	A/D	- se usado em doses acima da recomendada.
	A/C ou A/X	- se usado em doses acima da RDA
B*	B/C	- de acordo c/ o produtor
	B/D	- se usado no 2º e 3º trimestres, ou por período prolongado, ou em doses elevadas ou próximo do parto
C*	C/D	- se usado no 2º e 3º trimestres de acordo c/ o produtor, ou por período prolongado ou em doses elevadas no 3º trimestre ou próximo do parto
	C/X	- se uso não medicinal
Cm*	D	- se usado por período prolongado ou em doses elevadas ou no 2º e 3º trimestres de acordo com o produtor
D*	B	- de acordo c/ o produtor
	X	- se usado por período prolongado ou em doses elevadas (álcool)

Tabela 2. Classificação de Risco dos Medicamentos em Condições Especiais.* Condições de uso que modificam a classificação: a) o período da gestação em que o medicamento é utilizado; e b) a dose e a posologia empregada. Fonte: Briggs *et al.*¹³.

ginários das categorias D, X, A* e B*. Dessa forma, a amostra foi composta de 617 especialidades farmacêuticas, sendo analisadas 358 (58,0%) bulas. Sempre que possível, procurou-se selecionar 50% das especialidades produzidas por laboratórios nacionais. Assim, o número total analisado de especialidades farmacêuticas ficou distribuído da seguinte forma: categoria A*, 14 (3,9%); B*, 11 (3,1%); C, 217 (60,6%); D, 91 (25,4%) e a categoria X, 25 (7,0%).

Amostragem para análise de bulas de medicamentos de risco na lactação

Foram selecionados 81 fármacos classificados como de risco na lactação, de acordo com *American Academy of Pediatrics*¹⁷, Briggs *et al.*¹³ e Lima¹⁸. Os referidos autores classificam os fármacos em quatro grupos, a saber: 1. Totalmente contra-indicados; 2. Utilizados com cautela; 3. Compatíveis com a amamentação; 4. Informações ainda insuficientes quanto ao seu potencial de risco. Neste estudo os fármacos considerados como de risco na lactação foram os do grupo 1 e 2. A amostra foi composta de 196 especialidades farmacêuticas que correspondeu à seleção de, no máximo, quatro especialidades para cada fármaco classificado como de risco na lactação. Das 196 especialidades, 133 (67,9%) apresentavam um princípio ativo e 63 (32,1%) eram associações.

Parâmetros para análise das bulas

Os parâmetros para análise das bulas foram construídos de acordo com os dados do PDR - *Physicians Desk Reference*¹⁹ e USP DI - *Drug Information for the Health Care Professional*²⁰, e em informações pesquisadas nos livros-texto Martindale²¹ e Briggs *et al.*¹³.

a) Parâmetros para análise das bulas de medicamentos com restrição de uso na gravidez:

1. Informação sobre a contra-indicação do medicamento na gravidez.
2. Período da gravidez em que o produto é contra-indicado.
3. Local onde estava inserida a informação.
4. Destaque dado à contra-indicação na bula.
5. (In) suficiência de informações sobre reações adversas comparadas com a literatura analisada.
6. (In) suficiência de informações sobre estudos em animais comparadas com a literatura analisada.

b) Parâmetros para análise das bulas de medicamentos com restrição de uso na lactação:

1. Informação sobre a contra-indicação do

medicamento na lactação, presente em alguma parte da bula.

2. Informação sobre reações adversas no lactente.
3. Informação sobre reações adversas na lactação.
4. Informação sobre estudos em animais e/ou em humanos.

Coleta de bulas

A maior parte das bulas foi coletada em hospitais públicos e privados. Outras fontes foram os sites dos laboratórios farmacêuticos. Foram coletadas bulas de apenas 58,0% (358) das 617 especialidades da amostra de medicamentos de risco na gravidez e de 100% das especialidades da amostra de medicamentos de risco na lactação. O período de coleta das bulas foi de julho de 2000 a maio de 2001.

Estruturação e análise do banco de dados

Foi estruturado um banco de dados com o auxílio do programa Epi-info 6.02 em que as informações foram inseridas e avaliadas estatisticamente.

RESULTADOS

Analisou-se um total de 554 bulas, sendo 358 correspondentes a especialidades de risco na gravidez e 196 de risco apenas para a lactação.

Gravidez

Do total de 358 bulas das especialidades farmacêuticas analisadas (risco A*, B*, C, D e X), apenas quatro informavam a classificação de risco, sendo que duas informavam categorias diferentes da FDA - as bulas informavam a categoria B, enquanto a categoria correta seria a C.

Conforme a Tabela 3, das 358 bulas analisadas, 238 (66,5%) apresentavam a frase: "Contra-indicado na Gravidez" ou a palavra gravidez estava incluída no item "Contra-indicações" ou em outros itens como "Precauções" ou "Advertências", enquanto que 64 (17,9%) apenas sugeriam a contra-indicação e 56 (15,6%) não informavam. Quanto ao período da gravidez em que o produto era contra-indicado, somente 85 (23,7%) especialidades farmacêuticas forneciam essa informação.

Observou-se ainda, em relação ao destaque dado à contra-indicação, que: 37 (10,0%) bulas apresentaram a contra-indicação em um parágrafo, 214 (60,0%) destacaram-nas de duas maneiras (por exemplo, negrito e letra maior), 32 (9,0%) por meio de três tipos de destaque (por exemplo, parágrafo, negrito e letra maior) e 75

Parâmetros analisados	Frequência (%)	
Contra-indicação (em alguma parte da bula)		
- Informa a contra-indicação	238	(66,5)
- Apenas sugere a contra-indicação	64	(17,9)
- Não informa	56	(15,6)
Período da gravidez em que o produto é contra-indicado		
- Informa	85	(23,7)
- Não informa	273	(76,3)
Local da bula em que se apresenta a contra-indicação		
- Gravidez	87	(29,0)
- Precauções	37	(12,3)
- Contra-indicação	38	(12,6)
- Advertências	5	(1,6)
- Outros itens	10	(3,3)
- Em dois itens	94	(31,2)
- Em três ou mais itens	30	(10,0)
Destaque dado à contra-indicação no texto da bula		
- Parágrafo	37	(10,0)
- Dois tipos de destaque	214	(60,0)
- Três tipos de destaque	32	(9,0)
- Nenhum	75	(21,0)
Informação quanto a reações adversas no feto comparada com a literatura analisada		
- Informação suficiente	36	(10,1)
- Informação insuficiente	124	(34,6)
- Não citavam estudos	198	(55,3)
Informação sobre estudos em animais comparada com a literatura analisada		
- Informação suficiente	37	(10,3)
- Informação insuficiente	68	(19,0)
- Não informavam	253	(70,7)
Total de bulas analisadas:	358	

Tabela 3 . Análise das Bulas de Medicamentos de Uso na Gravidez.

(21,0%) não deram nenhum destaque à contra-indicação.

Em relação ao local da bula em que a informação estava inserida, 87 (29,0%) encontravam-se no item gravidez, 37 (12,3%) no item precauções, 38 (12,6%) em contra-indicação, 5 (1,6%) em advertências, 10 (3,3%) especialidades contra-indicaram em outros itens da bula, 94 (31,2%) contra-indicaram em dois itens de sua bula e 30 (9,9%) em três ou mais itens da bula (Tabela 3). Vale salientar que 57 (9,1%) delas não apresentaram informações sobre contra-indicação dos medicamentos.

Quanto à referência a evidências de reações adversas no feto, ou seja, citação de estudos ou publicações existentes descrevendo efeitos dessa natureza verificou-se que 160 (44,7%) das 358 bulas analisadas citavam alguma evidência. Das 160 especialidades farmacêuticas que informavam a existência de estudos, 36 (10,1%) apresentavam informações suficientes e 124 (34,6%)

insuficientes, quando comparadas à literatura consultada (Tabela 3).

No quesito referente à citação de estudos em animais, somente 105 (29,3%) dentre as 358 especialidades farmacêuticas analisadas informavam a existência de estudos descrevendo efeitos adversos em animais durante a gestação, bem como parto prematuro ou retardo no desenvolvimento do feto/embrião e diminuição do peso das crias; 253 (70,7%) especialidades farmacêuticas não informavam a existência de tais estudos. Das 105 especialidades que informavam 37 (10,3%) apresentavam informação suficiente, enquanto que 68 (19,0%) apresentavam informação insuficiente, segundo a literatura consultada (Tabela 3). Dentre os grupos terapêuticos que mais falhas tiveram em suas bulas com relação aos aspectos desta análise destacam-se, em ordem de frequência: antibióticos, antihipertensivos, antineoplásicos, corticoesteróides, contraceptivos e neurolépticos.

Lactação

Das 196 especialidades farmacêuticas classificadas como de risco na lactação que tiveram as suas bulas analisadas (Tabela 4), 94 (48%) informavam a contra-indicação em suas bulas e 102 (52%) não mencionavam. Com relação à informação sobre possíveis reações adversas para o lactente, somente seis (3%) informavam sobre essas reações. Quanto às informações relacionadas aos possíveis efeitos sobre a lactação apenas 22 (11%) informavam essa possibilidade. No quesito referente à citação de estudos em animais, apenas quatro (2%) das 196 especialidades farmacêuticas analisadas mencionavam tal informação (Tabela 2). Os grupos terapêuticos que apresentaram mais falhas de informação em suas bulas no que diz respeito à lactação foram: contraceptivos, antineoplásicos, antibióticos, ansiolíticos e antipsicóticos.

DISCUSSÃO

Ao prescrever um medicamento na gestação, o prescritor deveria ter conhecimento da classificação de risco e levar em conta que estudos em animais não podem ser totalmente generalizados para a espécie humana. Como exemplo, podemos citar o caso da talidomida que se mostrou segura em ensaios realizados em roedores, porém potente teratogênico em humanos. É importante também levar em consideração que os estudos em grávidas são de natureza retrospectiva, difíceis de realizar, uma vez que eticamente não é possível fazer ensaios clínicos de novos fármacos nesse grupo bem como esses estudos ainda não estão isentos de controvérsias^{10, 22-25}.

A ocorrência de anomalias fetais por medicamento depende de vários condicionantes além do fármaco, tais como o estágio de desenvolvi-

mento embrionário no momento da exposição, a susceptibilidade genética do embrião e o estado fisiológico e patológico da mãe. As mudanças fisiológicas próprias da gestação podem afetar os parâmetros farmacocinéticos dos medicamentos, alterando sua eficácia e toxicidade, tanto para a mãe como para o feto²⁶. O papel das bulas, portanto, seria contribuir para minimizar os riscos da exposição, quando o emprego de medicamentos durante a gravidez for imprescindível.

Este trabalho apresenta a análise de bulas de medicamentos comercializados no mercado brasileiro em 2000-2001, selecionados a partir da lista base de medicamentos classificados conforme o risco de uso na gravidez e na lactação¹³. As informações foram comparadas com publicações científicas datadas de 1989-1998, compatível, portanto, com a possibilidade de atualização das bulas analisadas. Vale salientar que durante o período de coleta das bulas, o conteúdo das mesmas era regulamentado, no Brasil, pela Portaria nº 110/SNVS de 10 de março de 1997. Essa norma, especificamente em relação à gravidez e lactação, obrigava a inclusão de frases que alertavam sobre a necessidade de informar ao médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término, ou ainda se a paciente estivesse amamentando. Além disso, deveria constar na bula a informação de que o medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez e a lactação. Posteriormente, a Resolução RDC nº 140 de 29 de maio de 2003 da Anvisa introduziu a necessidade de constar a categoria de risco na gravidez.

De relevante gravidade, é o fato de que das 358 bulas analisadas de medicamentos classificados como de maior risco na gravidez, 64

Parâmetros analisados	Frequência (%)
Contra-indicação (em alguma parte da bula)	
- Informa a contra-indicação	94 (48,0)
- Não informa a contra-indicação	102 (52,0)
Informação quanto a reações adversas no lactente	
- Informa	6 (3,0)
- Não Informa	190 (97,0)
Possíveis reações adversas sobre a lactação	
- Informa	22 (11,0)
- Não Informa	174 (89,0)
Informação sobre estudos em animais e/ou humanos na lactação	
- Informa	4 (2,0)
- Não Informa	192 (98,0)
Total de Bulas analisadas: 196	

Tabela 4. Análise das Bulas de Medicamentos de Uso na Lactação.

(17,9%) apenas sugeriam a contra-indicação na gravidez e em 56 (15,6%) não existiam essa informação e das 196 bulas analisadas para uso na lactação, 102 (52%) não informavam a contra-indicação. Percebe-se, então, que as bulas não constituem fontes seguras de informação para os prescritores quanto ao uso adequado de medicamentos na gravidez e lactação.

Chama a atenção, também, o fato de que das bulas analisadas, 354 (98,9%) não informavam a categoria de risco na gravidez. Essa falha é preocupante, na medida em que não alertam aos prescritores sobre os danos potenciais, podendo conduzir a erros de prescrição e, conseqüentemente, danos à saúde da gestante, feto e criança.

Da análise da Tabela 3 verificamos que 273 (76,3%) bulas não informavam o período da gestação em que o produto é contra-indicado. Essa informação é indispensável, pois muitos medicamentos apresentam riscos diferentes de acordo com o período da gravidez em que são utilizados¹³.

O tipo de destaque dado à informação é uma estratégia para facilitar sua localização na bula. Em nossa análise, 75 (21,0%) bulas não apresentavam nenhum tipo de destaque.

Quanto às informações já publicadas sobre reações adversas no feto e resultados de estudos em animais, a maioria das bulas não apresentava esses dados (55,3% e 70,7%, respectivamente). Quando comparados com a literatura analisada, das 160 bulas com informações sobre reações adversas, 124 (34,6%) apresentavam dados insuficientes, e das 105 bulas que citavam estudos em animais, 68 (19,0%) não continham informações suficientes.

Os fármacos administrados à lactante podem passar ao leite, serem absorvidos pelo lactente e produzir nele efeitos indesejáveis. A ocorrência desses efeitos, assim como sua intensidade, dependerá de sua natureza, margem terapêutica e quantidade do fármaco absorvido. Este último, depende de um conjunto de fatores, tais como: a concentração do fármaco livre no plasma materno, que por sua vez depende da dose, da meia-vida, do volume de distribuição e do grau de ligação às proteínas plasmáticas²⁷⁻²⁹. Os fármacos absorvidos pelo lactente podem não ser eliminados com a mesma velocidade que em um adulto devido à imaturidade de certos processos de biotransformação hepática e de funcionamento renal^{27,29}. Portanto, durante a amamentação, o uso de medicamentos deve ser acompanhado pelo médico responsável, para que não ocorram manifestações tóxicas que

comprometam o desenvolvimento intelectual, social ou funcional da criança. A segurança de alguns medicamentos também depende da idade da criança. Os prematuros e aqueles com menos de um mês têm uma capacidade diferente de absorver e excretar medicamentos, quando comparados às crianças maiores.

Das 196 bulas analisadas, sobre uso na lactação, somente 94 (48%) informavam a contra-indicação; apenas seis (3%) informavam sobre as reações adversas no lactente; 22 (11%) faziam referência a respeito das possíveis reações adversas sobre a lactação; e, por fim, apenas quatro (2%) citavam estudos em animais e/ou humanos na lactação. Isto ilustra a carência de informações adequadas, o que pode agravar o problema da administração inadvertida de fármacos a recém-nascidos por meio do leite materno.

Existem poucos estudos publicados sobre o uso de medicamentos na lactação. Em investigação realizada na Dinamarca³⁰, observou-se uma elevada exposição a medicamentos com efeitos desconhecidos ou potencialmente prejudiciais em neonatos (35,8% e 4,8%, respectivamente). Já em trabalho realizado em maternidades de Belo Horizonte-Brasil³¹, foi observado um amplo uso de medicamentos no pós-parto imediato, mas a maioria das drogas era compatível com a amamentação. O uso de medicamentos contra-indicados na lactação (cerca de 10%) ou com estudos insuficientes (cerca de 50%) também foi observado em pesquisa realizada no município de Londrina/Paraná-Brasil³².

É importante observar que os grupos de medicamentos cujas bulas foram mais deficitárias em informações sobre riscos para gestantes ou lactantes são de uso freqüente durante a gestação e a lactação (antibióticos), de uso crônico (antihipertensivos, contraceptivos) ou de uso indispensável (antineoplásicos, anti-psicóticos), o que aumenta as chances da ocorrência de danos e ressalta o papel preventivo da informação adequada.

CONCLUSÕES

De acordo com os resultados do estudo, as informações encontradas nas bulas de medicamentos considerados de risco para uso na gravidez e lactação, disponíveis no mercado farmacêutico brasileiro, são insuficientes para garantir o uso seguro dos mesmos. Essas falhas nas bulas podem conduzir o prescritor e as usuárias a riscos potencialmente evitáveis. A norma regulatória publicada em 2003 que define novas regras para a bula de medicamentos

representou avanços na redução das falhas observadas neste estudo, a exemplo, da inclusão de frases de alertas para as grávidas, de acordo com as categorias de risco. Entretanto, fazem-se necessárias novas exigências para uma orientação adequada dos usuários e profissionais de saúde que contemplem, entre outras, alertas específicos para lactação, orientação de uso de acordo com o período da gravidez e formas de destaque (localização privilegiada, símbolos de alertas) das informações de risco na gravidez e lactação. Dessa forma, espera-se uma mudança concreta nessa realidade, permitindo ao prescritor utilizar, de forma mais segura, os recursos terapêuticos disponíveis.

Agradecimentos. Os autores agradecem à Dra. Lynn Silver e ao Dr. Romério Cabral os quais colaboraram no levantamento inicial proposto pelo IDEC, bem como à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e ao CNPq por terem apoiado financeiramente este trabalho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Vernengo, M. J. (1996) *“Control oficial de medicamentos”*, Ed. OPS/OMS, Washington D.C., 226 p.
- Herxheimer, A. (1993) *“Fazendo Melhor Uso de Medicamentos. Os papéis dos Profissionais de Saúde, consumidores, Indústria e Governo”*, “Sobrevivência”, junho - dezembro, págs. 5-7.
- FDA - Food and Drug Administration (2002) *“Guidance for Industry on Establishing Pregnancy Exposure Registries”*. Disponível em: www.fda.gov/ohrms/dockets/98fr/. Acesso em: set. 2004.
- FDA - Food and Drug Administration (2000a) *“Reproductive Health Drugs, Pregnancy Labeling Subcommittee Meeting”*. March 28-29. Disponível em: www.fda.gov. Acesso em: set. 2004.
- FDA - Food and Drug Administration (2000b) *“Conference Clinical Pharmacology during Pregnancy: Addressing Clinical Needs through Science”*, Washington. Disponível em: www.fda.gov. Acesso em: set. 2004.
- FDA - Food and Drug Administration (1999) *“Reviewer Guidance. Evaluation of Human Pregnancy Outcome Data”*. Disponível em: www.fda.gov/cder/guidance/2377dft. Acesso em: set. 2004.
- Coelho, H.L.L., A.C. Teixeira, A.P. Santos, E.B. Forte, S.M. Morais, C. La Vecchia, G. Tognoni & A. Herxheimer (1993) *Lancet* **341**: 1261-3.
- Boletín Terapêutico ANDALUZ (1995). Cadime. Año XI, nº. 8, 2º semestre, págs. 2-32.
- FDA - Food and Drug Administration (1999) *“Concept paper on pregnancy labeling”*. Disponível em: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/99/transcpt/3516r1.doc, Acesso em: set. 2004.
- Osorio-de-Castro, C.G.S., V.L.E. Pepe, V.L. Luiza, M.A.E. Cosendy, A. M. Freitas, F. F. Miranda, J. A. Z. Bermudez, M. C. Leal (2004) *Cad. Saúde Pública* **20** (1): 73-82.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde (2000) *“Amamentação e uso de drogas”*, Ed Ministério da Saúde, Brasília, pág. 7.
- WHO - World Health Organization (2002) *“Recommendations for Drugs in the Eleventh WHO Model List of Essential Drugs”*, Ed. WHO, Geneva, págs. 9-43.
- Briggs, G.G., R.K. Freeman, S.J. Yaffe (1998) *“Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk”*, 5th Ed. Williams & Wilkins, Baltimore M. D., 1219p.
- Korolkovas, A. (1997) *“Dicionário Terapêutico Guanabara 1997/98”*, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, págs. 6-292.
- DEF 1999/2000 (1999) *“Dicionário de especialidades farmacêuticas”* 28a Ed. Publicações Científicas, Rio de Janeiro, págs. 45-1154.
- DEF 2000/2001(2000) *“Dicionário de especialidades farmacêuticas”* 29ª Ed. Publicações Científicas, Rio de Janeiro, págs. 40-900.
- American Academy of Pediatrics (1994) *Pediatrics* **93**: 137-150.
- Lima, R. D. (1994) *“Manual de Farmacologia Clínica, Terapêutica e Toxicológica”*, Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1116 p.
- PDR - Physicians' Desk Reference (1996) 50th Ed. Thomson P D R., United States, 2879 p.
- USP DI - Drug Information for the Health Care Professional (1994) 14th Ed. United States Pharmacopeial Convention, Rockville, M.D. Vol I (3.351 p) e Vol II (1.807 p).
- Martindale (1989) *“The Extra Pharmacopoeia”*, 30th Royal Pharmaceutical Society, London, 1896 p.
- Marchetti, F., M. Bonati (1993) *Informazioni sui farmaci* **17**: 5-13.
- Bonati M., A. Addis, D. Miglio, F. Colombo, C.D.C. Da Silva (1994) *J&G* **2**: 5-14.
- Koren, G., A. Pastuszak, S. Ito (1998) *New Eng. J. Med.* **338**: 1128-37.
- Schüler, L., M.T.V. Sanseverino, C.F.M. Souza, et al (1998) *“Fármacos e Gestação”*, em *“Farmacologia Clínica - Fundamentos da Terapêutica Racional”*, 2ª Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, págs. 602-8.
- Grupo de Trabajo DUP España (1991) *Med. Clin. Barcelona* **96**: 11-5.
- Areu, C. M., G. A. L. Flores, P. G. Martins, R. M. Salvi (1996) *Infarma* **5**: 12-5.
- Giugliani, E.R.J. (1998) *“Fármacos e Amamentação”*, em *“Farmacologia Clínica - Fundamentos da Terapêutica Racional”*, 2ª Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, págs. 609-15.
- Grupo de Trabajo DUP España (1992) *Med. Clin. Barcelona* **98**: 726-30.
- Olesen, C., H.T. Sorensen, L. De Jong-Van Den Berg, J. Olsen, F.H. Steffensen (1999) *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* **78**: 686-92.
- Lamounier, J.A. C. M. Cabral, B.C. Oliveira, A. B. Oliveira, A. M. O. Júnior, A.P.A. Silva (2002) *J. Pediatr.* **78** (1): 57-61.
- Dalla Costa, E.M. (1999) *“Perfil de Utilização de Medicamentos por Lactentes do Município de Londrina. Contribuição ao Estudo de Utilização de Medicamentos”* (Dissertação de Mestrado. Centro de Ciências da Saúde). Universidade Estadual de Londrina - Paraná - Brasil, 142 p.