

**ESCOLA DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
MESTRADO EM PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA**

MARIA ALESSANDRA RIBEIRO DA COSTA

**USO DE SULPIRIDA COMO GALACTAGOGO PARA MÃES DE  
RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO**

Porto Alegre

2018

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica  
do Rio Grande do Sul

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL  
PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA/ PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA  
MESTRADO EM SAÚDE DA CRIANÇA

MARIA ALESSANDRA RIBEIRO DA COSTA

**USO DE SULPIRIDA COMO GALACTAGOGO PARA MÃES DE  
RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina/ Pediatria e Saúde da Criança da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS para a obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança

Orientador: Prof. Dr. Humberto Fiori

Porto Alegre

2018

## Ficha Catalográfica

C837u Costa, Maria Alessandra Ribeiro da

Uso de Sulpirida como galactagogo por mães de recém-nascidos prematuros de muito baixo peso / Maria Alessandra Ribeiro da Costa . – 2018.

55.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Humberto Holmer Fiori.

1. Recém-nascido pré-termo. 2. Lactação. 3. Leite Humano. 4. Hipogalactia. 5. Sulpirida. I. Fiori, Humberto Holmer. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS  
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecária responsável: Salete Maria Sartori CRB-10/1363

MARIA ALESSANDRA RIBEIRO DA COSTA

**USO DE SULPIRIDA COMO GALACTAGOGO PARA MÃES DE  
RECÉM-NASCIDOS PREMATUROS DE MUITO BAIXO PESO**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Medicina/ Pediatria e Saúde da Criança da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul – PUCRS para a obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança

Aprovada em: 14 de março de 2018.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Jorge Hecker Luz

---

Prof. Dra. Edite Moraes

---

Prof. Dr. Daniel Marinowic

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, agradeço a Deus por me dar garra e perseverança para buscar e alcançar meus sonhos; por ele tudo é possível na minha vida, e o sentido se faz através de Suas obras.

Ao meu esposo, que atua como grande incentivador dos meus projetos pessoais, sempre me encorajando e acalentando frente às dificuldades. Aos meus filhos, que vivenciam minha ausência, quero que saibam que tudo que faço na minha vida é pensando neles.

Aos meus professores, que dividiram seus conhecimentos e habilidades para que, assim, eu também construísse os meus. Em especial, ao meu orientador Dr. Humberto Fiori, que se dedicou para que eu alcançasse os resultados desta pesquisa, guiando-me sempre com muito carinho e atenção; e à Dra. Marôla Scheeren, que também me incentivou e auxiliou frente às dificuldades.

Agradeço também à Associação Hospitalar Moinhos de Vento, especificamente à UTI Neonatal, por ter sido a instituição colaboradora deste estudo; e às gestoras da área Materno-Infantil, Dra. Desirée Volkmer e Enfermeira Andréia Amorim, que apoiaram a idealização e realização deste estudo.

## RESUMO

**Introdução:** A lactação das mães de recém-nascidos prematuros é singular. O inesperado parto antecipado e as especificidades do recém-nascido prematuro são situações que fazem com que esse período seja desafiador para os envolvidos na promoção do aleitamento materno. Frente a isso, inúmeras alternativas são usadas para auxiliar nesse processo. O uso de galactagogos é uma delas, onde a partir a ingestão destes medicamentos, há elevação dos níveis de prolactina e, conseqüentemente, aumento da produção de leite.

**Objetivo:** Investigar o uso do fármaco sulpirida como auxiliar na promoção e manutenção da lactação em mães de recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso, internados na Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal de um hospital privado de grande porte na cidade de Porto Alegre, Rio Grande do Sul.

**Métodos:** Um estudo transversal retrospectivo incluiu mães de recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso, que permaneceram na Unidade de Tratamento Intensivo Neonatal por pelo menos 30 dias, as quais fizeram esgota mecânica do leite durante a internação dos seus filhos. Foram excluídas mães soropositivas para HIV, as que apresentaram problemas de saúde e aquelas que optaram espontaneamente por não amamentar. Os dados foram obtidos dos registros realizados de rotina no setor de coleta de leite e consistiram em volume de leite obtido diariamente por esgota mecânica, número diário de esgotas, uso e dose de medicamentos como auxiliares da lactação e possíveis efeitos colaterais desses medicamentos. Para as mães que iniciaram a terapia com sulpirida a partir do sétimo dia pós-parto foi avaliada a variação do volume de leite extraído de forma mecânica por três dias consecutivos antes do início da terapia e, posteriormente, no terceiro, quinto e sétimo dia.

**Resultados:** Fizeram parte do estudo 68 puérperas que preencheram os critérios de inclusão e exclusão, com média de idade de  $34,5 \pm 4,2$  anos (mínima de 18 e máxima de 43 anos), 98,5% de raça branca e 65% com ensino superior completo ou incompleto. Sessenta e duas (91,2%) nutrízes fizeram uso de sulpirida; 17 associaram outros fármacos adjuvantes na ejeção ou produção de leite, sendo que 15 fizeram uso de ocitocina em spray nasal. Não houve diferença entre o volume de leite esgotado entre as mães que usaram somente sulpirida e as mães que usaram ocitocina ou outro medicamento galactagogo além da sulpirida ( $p=1,000$ ). Não foram relatados efeitos colaterais, nem nas mães nem nos recém-nascidos, que pudessem estar associados ao uso da sulpirida, durante o período investigado. Trinta mães iniciaram o uso de sulpirida após o sétimo dia pós-parto. Entre estas, a mediana do volume diário de leite esgotado antes do uso de sulpirida foi de 34 ml (intervalo interquartil 18,3-71,7) e após a

sulpirida foi de 54 ml (intervalo interquartil 28,8-89,9) ( $p=0,001$ ). A média do número de esgotas realizadas diariamente no momento pré-sulpirida foi de  $2,13\pm 0,80$  vezes, e pós-sulpirida foi de  $2,02\pm 0,83$  vezes ( $p=0,194$ ). O grupo que iniciou com sulpirida após o 14º dia pós-parto apresentou uma tendência a maior volume de leite, porém a diferença não foi significativa ( $p=0,158$ ). Houve aumento significativo no volume de leite esgotado mecanicamente somente no grupo que iniciou após o 14º dia ( $p=0,002$ ). No grupo que iniciou do sétimo ao 14º dia, a diferença não foi significativa ( $p=0,117$ ). Em relação à dosagem da sulpirida, não houve diferença significativa no aumento do volume de leite em relação à dose de um, dois ou três comprimidos (50 a 150 mg por dia).

**Conclusões:** Foi grande a frequência de uso de sulpirida como auxiliar da lactação nas mães estudadas. Houve um aumento significativo do volume de leite esgotado de forma mecânica, comparando o volume obtido antes do uso de qualquer medicamento galactagogo com o obtido posteriormente ao tratamento com sulpirida, nas mães que iniciaram o uso do medicamento após o sétimo dia pós-parto, particularmente nas que iniciaram a sulpirida após o 14º dia pós-parto. Entretanto, o volume de leite materno obtido, tanto antes como depois da terapia, foi baixo em comparação a relatos publicados e ao volume associado à manutenção posterior do aleitamento materno nos recém-nascidos pré-termo. O número médio de esgotas mecânicas diárias das mamas foi muito baixo em relação às recomendações vigentes. A dosagem de sulpirida utilizada foi a indicada nos estudos publicados. Não houve diferença no volume de leite em relação à dose de sulpirida. Houve uso de outros medicamentos aliados à sulpirida, principalmente de ocitocina por via nasal, não se observando diferença no volume de leite esgotado entre as mães que utilizaram somente a sulpirida e aquelas que associaram outros fármacos. Não foi observada nenhuma reação adversa que pudesse ser atribuída ao uso de sulpirida, nem nas mães nem nos recém-nascidos.

**Palavras-chave:** Recém-nascido pré-termo. Lactação. Leite humano. Hipogalactia. Sulpirida.

## ABSTRACT

**Introduction:** Lactation of mothers of premature infants is unique. Unexpected early delivery, abrupt separation between mother and child, and specificities of the premature newborn are situations that make this period challenging for all those involved in promoting breastfeeding, so important for the child's survival and development. Faced with this, numerous alternatives are used to assist in this process. The use of galactagogues is one of them, in which the puerperas use drugs that act in the central nervous system in order to rise the levels of prolactin and, consequently, to increase the milk production.

**Objective:** To investigate the use of the drug sulpiride as an aid in the promotion and maintenance of lactation in mothers of very low birth weight preterm infants admitted to the Neonatal Intensive Care Unit of a large private hospital in the city of Porto Alegre, Rio Grande do Sul.

**Methods:** A retrospective cross-sectional study included mothers of very low birth weight preterm infants who remained at the Neonatal Intensive Care Unit for at least 30 days, who underwent mechanical extraction of milk during the hospitalization of their children. HIV seropositive mothers, those with health problems and those who spontaneously chose not to breastfeed were excluded. The data were obtained from the routinely performed records in the milk collection sector and consisted in the volume of milk obtained daily by mechanical exhaustion, daily number of drains, use and dose of drugs as lactation aids and possible side effects of these drugs. For the mothers who started sulpiride therapy after the seventh day postpartum, the volume of mechanically extracted milk was evaluated for three consecutive days before the start of therapy and, later, on the third, fifth and seventh day.

**Results:** The study included 68 women who completed the inclusion and exclusion criteria. Their mean age was  $34.5 \pm 4.2$  years (minimum 18 and maximum 43 years), 98.5% were white and 65% had complete or incomplete higher education. Sixty-two (91.2%) nursing mothers took sulpiride; 17 associated other adjuvant drugs in the ejection or production of milk, 15 of which used nasal spray oxytocin. There was no difference in the volume of depleted milk comparing the mothers who used only sulpiride and the mothers who used oxytocin or a galactagogue drug besides sulpiride ( $p=1,000$ ). No side effects have been reported, in either the mothers or the newborns, which might be associated with sulpiride during the investigated period. Thirty mothers initiated the use of sulpiride after the seventh day postpartum. Among these, the median daily volume of milk extracted prior to the use of sulpiride was 34 ml (interquartile range 18.3-71.7) and after sulpiride was 54 ml (interquartile range 28.8-89.9)

( $p=0.001$ ). The mean number of pumping sessions performed daily at pre-sulpiride was  $2.13\pm 0.80$  times, and post-sulpiride was  $2.02\pm 0.83$  times ( $p=0.194$ ). The group that started with sulpiride after the 14<sup>th</sup> day postpartum presented a trend towards a higher volume of milk, but the difference was not significant ( $p=0.158$ ). There was a significant increase in the volume of mechanically collected milk only in the group that started sulpiride after the 14<sup>th</sup> day ( $p=0.002$ ). In the group that started between seven and 14 days, the difference was not significant ( $p=0.117$ ). Regarding the dosage of sulpiride used, there was no significant difference in the increase in the volume of milk in relation to the dose of one, two or three tablets

**Conclusion:** Sulpiride was frequently used as an adjunct to lactation in the studied mothers. There was a significant increase in the volume of mechanically depleted milk, comparing the volume obtained before the use of any galactagogue drug with that obtained after treatment with sulpiride, in the mothers who started using the drug after the seventh day postpartum, particularly in those who started sulpiride after the 14<sup>th</sup> day postpartum. However, the volume of breast milk obtained both before and after therapy was low in comparison to published reports and with the volume associated with subsequent maintenance of breastfeeding in preterm infants. The mean number of daily mechanical pumping sessions of the breasts was very low compared to the current recommendations. The dosage of sulpiride was that indicated in published studies. There was no difference in the volume of milk extracted in relation to the dose of sulpiride. There were other drugs associated with sulpiride, mainly nasal oxytocin, and no difference was observed in the volume of milk between mothers who used sulpiride alone and those who used other drugs. No side effects that could be attributed to the use of sulpiride were observed in either the mothers or the newborns.

**Keywords:** Infant, preterm. Lactation. Milk, human. Hypogalactia. Sulpiride.

## LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Características das mães que iniciaram terapia com sulpirida a partir de sete dias pós-parto, e seus recém-nascidos prematuros de muito baixo peso que ficaram internados por no mínimo um mês na UTI Neonatal. .... 54
- Tabela 2** – Volume de leite materno esgotado por dia pré e pós uso de sulpirida, conforme o período de início da terapia..... 55

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1** – Fluxograma da seleção e divisão dos grupos em estudo..... 54
- Figura 2** – Volume diário de leite extraído de forma mecânica antes do início do uso de sulpirida (Pré) e posteriormente ao uso da sulpirida (Pós) pelas nutrizes que iniciaram com sulpirida após o sexto dia pós-parto (n=30). Teste de Wilcoxon; p=0,001 ..... 55

## **LISTA DE ABREVIATURAS**

<b>CPAE</b>	Centro de Preparação de Alimentos Especiais
<b>IEP</b>	Instituto de Educação e Pesquisa
<b>PUCRS</b>	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
<b>RNPT</b>	Recém-nascido pré-termo
<b>SIPESQ</b>	Sistema de Pesquisas da PUCRS
<b>UTI</b>	Unidade de Terapia Intensiva

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2 REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>13</b>
2.1 FISIOLOGIA DA LACTAÇÃO .....	13
2.2 AMAMENTAÇÃO DO RECÉM-NASCIDO PRÉ-TERMO .....	13
2.3 EXTRAÇÃO DO LEITE MATERNO NO IMPEDIMENTO DA SUCÇÃO PELO RECÉM-NASCIDO.....	15
2.4 GALACTAGOGOS .....	17
<b>3 OBJETIVOS .....</b>	<b>21</b>
3.1 OBJETIVO GERAL.....	21
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	21
<b>4 PACIENTES E MÉTODOS .....</b>	<b>22</b>
4.1 DELINEAMENTO, PACIENTES E ÉTICA .....	22
4.2 OBTENÇÃO DOS DADOS .....	23
4.3 ANÁLISE DOS DADOS .....	24
<b>5 CONCLUSÕES.....</b>	<b>25</b>
<b>6 REFERÊNCIAS .....</b>	<b>26</b>
<b>7 APÊNDICE .....</b>	<b>31</b>
APÊNDICE A – TERMO DE COMPROMISSO PARA A UTILIZAÇÃO DOS DADOS ..	31
<b>8 ANEXOS .....</b>	<b>32</b>
ANEXO A – APROVAÇÃO DO SIPESQ.....	32
ANEXO B – APROVAÇÃO DO CEP .....	34
<b>9 ARTIGO .....</b>	<b>39</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A amamentação de um recém-nascido pré-termo (RNPT) possui características peculiares, onde o serviço de saúde e as famílias devem estar engajados neste propósito. O leite humano, rico em proteínas, lipídios, vitaminas, sais minerais e oligoelementos, exerce um papel imunológico e nutritivo, auxiliando na maturação gastrointestinal, no desenvolvimento neurocomportamental e na menor incidência de infecções e de reospitalizações, além disso de atuar na promoção do vínculo entre o binômio mãe/bebê. Segundo o Ministério da Saúde, todos os lactentes devem ser alimentados exclusivamente com leite materno até os seis meses de vida, e até dois anos ou mais complementando o leite com outros alimentos [1-4].

Várias estratégias podem ser utilizadas para auxiliar no processo da amamentação. Para os RNPT, o programa de maior impacto no país foi instituído pela Portaria nº 1.683, de 12 de julho de 2007, através da "Norma de Atenção Humanizada ao Recém-nascido de Baixo Peso": o Método Canguru [6-8]. Atingir o sucesso na amamentação de um prematuro é um processo nada fácil, e comumente a mãe que não alcança o êxito na amamentação vivencia inúmeras frustrações frente ao seu papel. Aspectos como o prolongado tempo de internação, as especificidades de um RNPT e o início tardio da sucção na mama podem contribuir para a insuficiente produção do leite materno [4, 6, 9, 10]. Frente a este cenário, frequentemente empregam-se fármacos que auxiliam o início e a manutenção do aleitamento, conhecidos como galactagogos. Esses medicamentos agem pelo estímulo à secreção da prolactina e, assim, contribuem para o aumento da produção láctea. Os medicamentos com ação galactagoga mais estudados são a metoclopramida e a domperidona [11-15]. Outros sais, como a sulpirida, também foram propostos para esse fim [13, 16-19].

A sulpirida é um fármaco classificado como antidepressivo e considerado como substância de uso seguro, ou seja, um fármaco que foi estudado em nutrízes nas quais não se observaram efeitos adversos, nem sobre os lactentes nem na produção láctea [22]. Em contrapartida, a bula da sulpirida produzida pelo laboratório Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda., comumente encontrada no mercado farmacêutico, alerta para as precauções no uso do medicamento: "A sulpirida é excretada no leite materno. Não se recomenda o uso em lactantes".

Considerando as incertezas ainda existentes sobre o uso de sulpirida durante a lactação, verifica-se que são necessários estudos referentes a esse tema. Dessa forma, o objetivo deste estudo foi avaliar o uso do fármaco sulpirida como auxiliar na promoção e manutenção da lactação de mães de RNPT de muito baixo peso, internados na UTI Neonatal de um grande hospital privado de Porto Alegre.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 FISIOLOGIA DA LACTAÇÃO

Há dois reflexos fundamentais para a promoção do aleitamento materno. O primeiro é o reflexo de produção de leite, em que a sucção do bebê gera um estímulo que é encaminhado ao hipotálamo e à hipófise anterior, estimulando a secreção do hormônio prolactina, que atinge os alvéolos mamários pela corrente sanguínea, promovendo a produção do leite. O outro reflexo importante é o da descida do leite, também estimulado inicialmente pela sucção do recém-nascido ou através de esgota manual e/ou mecânica. O contato direto com o mamilo e a aréola mamária gera estímulos à hipófise posterior, que secreta o hormônio ocitocina, o qual promove a contração das células mioepiteliais, levando o leite para dentro dos ductos, de onde pode ser sugado pela criança ou extraído de forma manual ou mecânica [1, 4, 23].

Para que a produção de leite ocorra adequadamente, é preciso que haja o crescimento dos alvéolos secretores no tecido glandular da mama, a secreção de leite pelas células secretoras dos alvéolos e, posteriormente, o esvaziamento da mama por sucção do bebê ou por expressão da mama, bem como a integridade do eixo hipotálamo-hipófise. Qualquer fator existente na mãe ou na criança que possa interferir na transferência eficaz do leite da mama para o lactente pode gerar inibição química e física e, conseqüentemente, acarretar insuficiente produção de leite, devido à inibição mecânica e química que ocorre nesse momento [24-27].

### 2.2 AMAMENTAÇÃO DO RECÉM-NASCIDO PRÉ-TERMO

Segundo dados da pesquisa *Nascer no Brasil: inquérito nacional sobre parto e nascimento*, divulgados pela Fiocruz em dezembro de 2017, a taxa de prematuridade no Brasil é de 11,5%, número que equivale a quase o dobro dos observados nos países europeus [28]. Entre as diversas especificidades do RNPT, é de extrema importância que ele possa receber o leite materno, o qual permite um crescimento extrauterino adequado sem causar alterações metabólicas indesejáveis e promove o desenvolvimento das funções imunológicas, hemodinâmicas, hepáticas e respiratórias [3, 29, 30].

O leite materno produzido pela mãe de um RNPT é diferenciado, pois apresenta maior concentração de nitrogênio, proteínas com funções imunológicas, lipídios, ácidos graxos de cadeia média, vitaminas A, D e E, cálcio, sódio e energia, em comparação ao leite de mães de recém-nascidos a termo. [3, 9, 23, 24]. O leite humano tem melhor ação antioxidante em relação

às fórmulas lácteas oferecidas na sua ausência, fato este importantíssimo para os RNPT, que não apresentam bem desenvolvida a proteção contra o estresse oxidativo. É esse efeito que contribui para que patologias como enterocolite necrosante, sepse e meningite acometam significativamente menos RNPT de muito baixo peso que são alimentados exclusivamente por leite humano em relação aos que são alimentados por fórmulas [1, 3].

Esses efeitos protetores são ainda mais acentuados quando o RNPT recebe o leite de sua própria mãe, em comparação ao leite humano de diversas doadoras. Muitos dos componentes bioativos no leite humano são mãe-específicos, como bactérias probióticas e oligossacarídeos prebióticos associados; e vários outros componentes são modificados conforme fatores longitudinais da lactação (por exemplo, tempo de amamentação, leite anterior versus posterior), pré-termo versus termo, armazenamento, ciclo de congelamento e descongelamento e pasteurização, todos esses fatores com impacto no leite humano de doadoras [30].

Apesar de conhecidos os fatores que tornam tão importante o recebimento do leite materno pelo RNPT, situações como a separação abrupta mãe-bebê e a própria vulnerabilidade do RNPT, por sua imaturidade fisiológica e neurológica, acabam contribuindo para dificuldades na lactação [1, 3, 4]. Comumente as mães dos RNPT são acometidas pela hipogalactia (diminuição da secreção láctea), desencadeada pelo longo período de internação e também por causas biológicas e psicológicas maternas (como ansiedade, distúrbios alimentares), defeitos na técnica de amamentação e fatores familiares, sociais e econômicos [4, 9, 10, 23, 26, 31]. Segundo Gaíva e Medeiros [31], é essencial a compreensão da hipogalactia como um efeito sociocultural, psicológico e biológico, pois a partir dessa compreensão podem ser desenvolvidas ações educativas antes e logo após o nascimento, para promoção do aleitamento materno, com ênfase na atuação da equipe de enfermagem durante o período de internação hospitalar. As estratégias de promoção do aleitamento materno são importantes para todas as faixas de idade gestacional, e particularmente para os RNPT [30, 31].

O Método Canguru, que consiste em colocar gradativamente o RNPT em contato direto com a mãe e/ou com o pai, reduz o tempo de separação entre mãe e recém-nascido favorecendo o vínculo, permite um controle térmico adequado, contribui para a redução do risco de infecção hospitalar, reduz o estresse e a dor do recém-nascido, aumenta as taxas de aleitamento materno, melhora a qualidade do desenvolvimento neurocomportamental e psicoafetivo do recém-nascido, propicia melhor relacionamento da família com a equipe de saúde, possibilita maior competência e confiança dos pais no cuidado do seu filho após a alta hospitalar, reduz o número de reinternações e contribui para a otimização dos leitos de UTI Neonatal [6, 7, 8].

Furman et al. [32] avaliaram fatores associados ao sucesso do aleitamento materno em 119 mães de RNPT de muito baixo peso. Intenção prévia de amamentar, maior nível socioeconômico, iniciar a expressão láctea até a sexta hora após o parto, esgotar a mama cinco ou mais vezes por dia, praticar o método canguru e colocar o recém-nascido no seio estiveram significativamente associados ao sucesso do aleitamento além das 40 semanas [32].

Um estudo realizado em uma UTI Neonatal de Cuiabá/MT buscou conhecer as dificuldades enfrentadas pelas mães de RNPT frente ao aleitamento materno. Os principais obstáculos encontrados foram referentes à falta de infraestrutura do local para amamentar e esgotar o leite, dificuldades de locomoção até o hospital e a necessidade de cuidados com os outros filhos [4]. Em Honduras, uma pesquisa realizada com mães de RNPT com peso de nascimento entre 1.500 e 2.500 gramas mostrou que pode haver influências negativas de parentes e amigos em relação ao aleitamento materno, mas que as nutrizes que são perseverantes em relação à amamentação e que recebem e incorporam orientações ofertadas pelos profissionais de saúde podem superar as dificuldades e acabam atingindo sucesso na amamentação dos seus filhos [33]. Já foi demonstrado que as orientações fornecidas pela equipe da UTI Neonatal para as mães, sobre a superioridade do leite materno e sua importância para os RNPT, não fazem as mães se sentirem culpadas ou coagidas: elas são interpretadas como informações necessárias para ajudá-las a tomar a melhor decisão de alimentação para seus bebês [34].

### 2.3 EXTRAÇÃO DO LEITE MATERNO NO IMPEDIMENTO DA SUCCÃO PELO RECÉM-NASCIDO

Para RNPT, ou em outras situações que impedem o recém-nascido de sugar diretamente na mãe, ou mesmo frente a intercorrências maternas que levam à separação do binômio mãe-filho, recomenda-se a extração mecânica do leite. Mesmo nos casos em que os RNPT já estão aptos a sugar diretamente no seio materno, pode acontecer que a remoção de leite seja ineficaz, pois a pressão intraoral de um RNPT ainda pequeno pode ser suficiente para sugar na mamadeira mas não na mama. As pressões de sucção se fortalecem à medida que a criança amadurece, assim como a capacidade de permanecer acordado e alerta durante a mamada e não escorregar da mama repetidamente. Às vezes, as mães têm volumes adequados de leite e podem removê-lo com uma esgotadeira, mas a criança não consegue removê-lo completamente [30]. A extração mecânica, além de fornecer o leite materno para o recém-nascido, promove o alívio das mamas, evitando o ingurgitamento mamário e mantendo ativo o processo de lactogênese,

de forma a possibilitar o aleitamento materno exclusivo quando o bebê estiver capacitado a uma sucção ao seio eficiente. Para o sucesso dessa etapa em que o uso da esgotadeira se faz necessário, a nutriz deve dispor de motivação e perseverança e seguir os padrões de higiene, e sua família deve promover apoio e auxílio [35].

Nos Estados Unidos, o advento das modernas esgotadeiras elétricas de leite humano tem sido considerado uma revolução silenciosa frente à alimentação dos recém-nascidos de alto risco. Essa tecnologia é vista como de grande importância, por permitir, a partir da esgota mecânica das mamas, não só beneficiar um número maior de crianças, como prolongar o período da alimentação desses bebês com leite humano [36, 37]. A tecnologia e o design do aparelho, assim como a metodologia de uso da esgotadeira, são importantes para que sejam evitadas condições que, se negligenciadas, podem levar à estase do leite, desencadeando, assim, a inibição da lactação pelo feedback. Essas condições adversas incluem o uso de um extrator de leite ineficaz que não esvazie as mamas completamente, funis acopladores de mama inadequadamente ajustados que obstruam o fluxo de leite dos dutos, pressões inadequadas de sucção da bomba e sessões de esgota curtas e com longos intervalos entre cada uma [30].

Mesmo sendo incontestável a superioridade do valor nutricional encontrado no leite humano extraído de forma mecânica em relação às fórmulas lácteas, a experiência de drenar o leite em um recipiente plástico ou de vidro é qualitativamente diferente da amamentação direta ao peito. Esse ato também pode trazer problemas se não forem realizadas medidas adequadas de prevenção, tanto de infecções, como de alterações na composição do leite ordenhado mecanicamente. Quando o leite humano é extraído, transferido entre recipientes, armazenado, aquecido, fortificado e administrado via infusão por gavagem, existem múltiplas etapas que podem comprometer os componentes nutricionais e bioativos que realmente chegam ao lactente. Além disso, o leite é facilmente contaminado durante esses processos, podendo servir como um excelente meio para o crescimento bacteriano, especialmente se tiver sido previamente congelado. A melhor forma de minimizar essas preocupações é fornecer ao lactente o leite de sua própria mãe, recém esgotado, sem ter sido refrigerado ou congelado; essa estratégia deve ser priorizada o máximo possível [30, 38].

A produção de leite materno está diretamente relacionada à frequência da extração. De Carvalho et al. [39] verificaram que mães de RNPT que esgotavam as mamas quatro vezes ou mais por dia produziam significativamente mais leite do que as que esgotavam três vezes ou menos. Idealmente, a esgota de leite deve ter a frequência aproximada das vezes em que o bebê deveria ser alimentado, ou seja, entre seis e oito vezes por dia para que o volume seja suficiente até a alta do RNPT [3, 9, 10, 24, 37-40].

## 2.4 GALACTAGOGOS

Muitas mães de RNPT têm problemas crônicos de saúde, intercorrências gestacionais e complicações no parto que impactam os resultados da lactação e que podem não responder a intervenções comportamentais e motivacionais [30]. As peculiaridades da lactação e da amamentação na ocorrência de um parto prematuro, principalmente no caso de um RNPT de muito baixo peso que permanece longo tempo na UTI neonatal, levam ao emprego de medicamentos e suplementos que possam atuar como adjuvantes na produção do leite materno, os chamados galactagogos, lembrando que esses fármacos devem ser utilizados somente quando os outros meios de auxílio à lactação falharem [11, 25, 41, 42]. Deve-se garantir o uso desses medicamentos de forma segura às nutrizes, pois os fármacos ingeridos pela puérpera são transferidos mais facilmente nos primeiros dias da lactação através do colostro, devido ao fato de as células alveolares serem menores e o espaço intercelular largo. Já a partir da segunda semana pós-parto há uma redução da transferência de substâncias para o leite humano, devido à redução do nível de progesterona seguida do crescimento das células alveolares e do estreitamento dos espaços intercelulares [20, 21].

A dopamina é o principal neurotransmissor que inibe a produção de prolactina. Os galactagogos, por serem antagonistas da ação da dopamina, promovem o aumento da prolactina plasmática e, conseqüentemente, o aumento da produção de leite. Porém, não há evidências de que esses medicamentos aumentem também a produção de leite em mulheres que já apresentam níveis elevados de prolactina ou que possuam o tecido mamário inadequado para a lactação. Além disso, a hiperprolactinemia crônica passa a não ter efeito na produção do leite; isso foi constatado três meses decorridos após o pós-parto, quando não é mais esperado um efeito dos galactagogos sobre a lactogênese [11, 12, 43].

O mecanismo de ação de algumas plantas e medicamentos denominados como galactagogos ainda são desconhecidos; com isso, deve-se avaliar especificamente a real necessidade da utilização desses produtos devido a possíveis efeitos adversos nas nutrizes, pois mesmo medicações de uso seguro para o bebê podem ocasionar alterações na mãe que levam à interferência nas relações entre o binômio mãe-filho. Além disso, na maioria das vezes não se sabe exatamente quais são os possíveis efeitos colaterais a longo prazo no recém-nascido [13, 15, 25].

A eficácia de uso de substâncias que agem como galactagogos ainda é controversa, pois na maioria dos trabalhos encontrados não foram avaliados o volume de leite excretado de forma mecânica por mais de 14 dias do tratamento [13, 15]. Uma revisão integrativa realizada em

2015, a partir de publicações de 1971 a 2011, identificou os métodos farmacológicos apontados com efeitos galactogogos mais citados. Estes são, em ordem crescente de citações: butirofenonas, peptídeos opioides, prostaglandinas, cimetidina, metildopa, haloperidol, anfetaminas, vitaminas, droperidol, fenotiazinas, teofilina, ocitocina, hormônio secretor de tireotropina, hormônio do crescimento, sulpirida, clorpromazina, domperidona e, como o fármaco mais citado, encontra-se a metoclopramida [25].

Já a ocitocina atua como um facilitador do esvaziamento da mama e não da secreção de leite propriamente dita. Porém, é possível que o esvaziamento mais efetivo das mamas contribua de forma indireta no aumento da produção láctea [25].

A metoclopramida, originalmente usada na Europa como antipsicótico e depois muito difundida como um agente gastrocinético, é antagonista central da dopamina, secretada em quantidade significativa no leite humano, e é o medicamento mais empregado como galactogogo, apesar de a maioria dos estudos não terem sido fundamentados em uma medicina baseada em evidências. O seu uso prolongado frequentemente provoca reações extrapiramidais [13, 15, 44].

A domperidona, outro fármaco com ação gastrocinética, é antagonista periférico da dopamina e também promove o aumento da prolactina. Esse medicamento apresenta menor lipossolubilidade e maior peso molecular comparando à metoclopramida, o que dificulta sua passagem na barreira hematoencefálica, oferecendo menor risco de reações extrapiramidais [13, 15, 45].

Outros fármacos considerados como galactogogos, como clorpromazina, hormônio de crescimento e o hormônio secretor de tireotropina, não foram suficientemente estudados para que possam ser recomendadas para este fim. O antipsicótico clorpromazina é considerado também um galactogogo, porém seu uso é muito limitado devido aos riscos potenciais de efeitos colaterais [13, 22].

Sulpirida é um fármaco utilizado como antidepressivo e antipsicótico, antagonista dopaminérgico que atua sobre receptores D2, D3 e D4. A sulpirida inibe a ação da dopamina, resultando em níveis de prolactina similares aos obtidos pelo uso dos demais galactogogos [13]. A sulpirida é usada comumente na Europa e no Japão, mas não nos Estados Unidos, nem no Canadá [41]. Segundo Gabay [12], é possível que a própria ação antidepressiva e antipsicótica do fármaco possa produzir um efeito benéfico em algumas puérperas, contribuindo para o aumento da produção de leite. Com objetivo de galactogogo, a sulpirida tem sido usada em uma dosagem de um a três comprimidos diários de 50 mg. Podem ocorrer efeitos adversos, como reações extrapiramidais e bradipneia, mas não são comuns. Nos estudos com lactantes, foram

descritos apenas efeitos colaterais menores: cefaleia, fadiga, bem-estar emocional, mau-humor e tendência a ganhar peso. Nenhum efeito colateral foi descrito nos lactentes cujas mães receberam sulpirida [12, 18, 19, 41, 46].

Observa-se que a maioria dos estudos que descrevem e discutem o uso de galactagogos não abordam a sulpirida ou abordam de forma superficial, enfocando mais a domperidona e a metoclopramida. Alguns, inclusive, não apresentam indicação segura da sulpirida para essa finalidade, em parte por não se conhecerem todos os possíveis efeitos adversos do mesmo sobre o recém-nascido, uma vez que os estudos publicados são poucos e incluem casuística pequena. Talvez a indisponibilidade da sulpirida nos Estados Unidos tenha influência no pequeno número de pesquisas e publicações sobre este fármaco como galactagogo [11, 13-15, 25, 41].

Os principais estudos que avaliaram o efeito galactagogo da sulpirida procedem da década de 1980, como o publicado por Aono et al. [16], no Japão, com 42 mulheres primíparas e 54 múltiparas que apresentavam um volume de leite diário inferior a 50 ml nos primeiros três dias pós-parto, independentemente da idade gestacional. Elas foram tratadas, a partir do terceiro dia pós-parto, durante quatro dias, com sulpirida, 100 mg por dia via oral, ou receberam placebo. No grupo que utilizou a sulpirida observou-se aumento significativo no volume de leite em relação ao grupo controle. No entanto, nas múltiparas não se observou diferença significativa entre o controle e o grupo sulpirida em relação ao volume total de leite, já que foi observado um bom volume em ambos os grupos. Nesse estudo, foram incluídas mães que tiveram filhos saudáveis e que nasceram a termo. Mesmo tendo uma produção de leite considerada baixa após o parto, menos de 50 ml, elas eram estimuladas a produzirem prolactina e ocitocina a partir da sucção direta do bebê na mama, fator este fundamental para o processo da lactação [16].

Em publicação de 1982, Ylikorkala et al. [18], na Finlândia, demonstraram que o uso de sulpirida foi efetivo no tratamento da lactação inadequada, através de um estudo duplo cego realizado com 26 mães de recém-nascidos a termo que referiam ter leite insuficiente. Aleatoriamente, 14 participantes foram alocadas para receber sulpirida 50 mg três vezes ao dia durante um período de quatro semanas, e 12 mulheres receberam placebo no mesmo período. Foram mensurados o volume de leite e o nível de prolactina sérica das mães antes e após do tratamento. No grupo de tratamento com sulpirida, o nível sérico de prolactina e a excreção de leite aumentaram significativamente nas duas primeiras semanas, já no grupo do placebo a concentração de prolactina e o volume de leite diminuíram durante o teste [18]. Em 2004, um estudo dos mesmos autores mostrou que o uso concomitante de ocitocina spray não modificou a resposta à sulpirida no aumento da produção de leite [19].

Também em publicação de 1982, Polatti [17], na Itália, analisou o efeito da administração oral de sulpirida na secreção de prolactina e no ingurgitamento mamário em 60 nutrízes múltiparas, com um delineamento duplo cego: 45 mulheres receberam oralmente 50 mg de sulpirida duas vezes ao dia durante os primeiros cinco dias de puerpério e 15 receberam placebo da mesma forma. Os níveis séricos de prolactina e a média de produção total de leite durante os primeiros cinco dias pós-parto no grupo sulpirida foi significativamente maior do que no grupo controle [17].

Já em 2010, na África do Sul, Steyn et al. [46] estudaram 104 lactantes que estavam recebendo aconselhamento para manter o aleitamento materno (todas as idades gestacionais). Incluindo ervas medicinais, 80% das lactantes fizeram uso de alguma substância com alegado efeito galactagogo. Especificamente quanto a medicamentos prescritos, 25 (23%) mães receberam prescrição de sulpirida e duas de metoclopramida. Os autores concluíram que a prevalência de uso de galactagogos excedeu outros dados publicados e que a sulpirida foi o medicamento mais frequentemente prescrito, apesar de não ser recomendado durante a amamentação. Não foram encontradas associações entre o uso de qualquer galactagogo e a produção de leite ou a duração da amamentação [46].

Todos os estudos que avaliaram sulpirida como galactagogo foram realizados com puérperas que estavam amamentando ao seio seus filhos de diversas idades gestacionais, predominantemente recém-nascidos a termo [15, 16-19, 42, 46]. Nenhum estudo publicado investigou o uso de sulpirida como galactagogo por mães que usaram bombas de sucção para fornecer leite para seus RNPT hospitalizados, embora outros fármacos tenham sido estudados para esta situação [15]. Entretanto, a prescrição de galactagogos é especialmente indicada nessa situação, em que os procedimentos usuais para provocar o aumento da produção do leite geralmente não são factíveis e/ou não são efetivos [11].

Apesar das poucas pesquisas publicadas e da ausência total de estudos que tenham avaliado o uso de sulpirida por mães de RNPT hospitalizados que esgotam suas mamas para fornecer leite materno para seus filhos, na prática observa-se a prescrição de sulpirida como galactagogo em unidades materno-infantis, incluindo a instituição em estudo, para essa população de mães que vivenciam situações de parto prematuro e internação dos seus filhos em uma UTI Neonatal.

Conhecer melhor o uso de sulpirida na lactação humana poderá possibilitar o planejamento de medidas que possam qualificar a assistência prestada nesse processo tão importante para as mães e os recém-nascidos, em especial os RNPT.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

- Investigar o uso do fármaco sulpirida, como auxiliar na promoção e manutenção da lactação, por mães de RNPT de muito baixo peso, internados na UTI Neonatal de um grande hospital privado de Porto Alegre.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Entre as mães de RNPT de muito baixo peso que fizeram esgota mecânica das mamas:

- avaliar que proporção fez uso de galactagogos e, especificamente, de sulpirida.

Entre as mães que fizeram uso de sulpirida:

- Comparar o volume de leite materno retirado através de esgota mecânica em período anterior e posterior ao início da terapia.
- Conhecer a dose de sulpirida utilizada.
- Conhecer o número de esgotas diárias realizadas pelas mães.
- Verificar o uso concomitante de outros fármacos coadjuvantes no auxílio da lactação.
- Identificar possíveis efeitos adversos entre as mães que fizeram uso de sulpirida e seus recém-nascidos.

## 4 PACIENTES E MÉTODOS

### 4.1 DELINEAMENTO, PACIENTES E ÉTICA

Foi realizado um estudo transversal com mães de RNPT de muito baixo peso ao nascer (inferior a 1500g), nascidos por parto vaginal ou cesariana e que estiveram internados na UTI Neonatal do Hospital Moinhos de Vento, em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, entre os meses de maio de 2016 e julho de 2017.

Foram incluídas no estudo mães cujos RNPT de muito baixo peso ficaram internados na UTI Neonatal por no mínimo 30 dias após o nascimento, as quais fizeram esgota mecânica do leite durante a internação dos seus filhos. Foram excluídas mães soropositivas para HIV, puérperas que apresentaram problemas de saúde logo após o parto e que necessitaram de internação na UTI adulto e aquelas que optaram espontaneamente por não amamentar.

O número de participantes foi baseado no estudo de Quisbert e Calderón [QUISBERT]. Para um nível de significância de 5%, poder de 90%, uma média de produção de leite de 207 ml/dia e desvio-padrão de 81,9 ml/dia sem o uso de medicação e um acréscimo estimado em 20% na produção de leite com o uso da medicação, o número mínimo necessário foi de 44 pacientes.

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão Científica da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul em 7 de dezembro de 2016 (código SIPESQ 7785) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Educação e Pesquisa do Hospital Moinhos de Vento em 23 de novembro de 2017 (parecer consubstanciado número 2.394.398). Os autores se responsabilizaram em manter o anonimato das informações coletadas através dos registros do histórico de coleta mecânica de leite humano de cada mãe referida no projeto. Não houve intervenções diretas aos sujeitos, nem riscos aos mesmos. A indicação e a prescrição de sulpirida ou outros fármacos foram feitas exclusivamente pelos médicos assistentes das puérperas, não havendo interferência dos pesquisadores. Os dados utilizados foram utilizados somente para a execução do presente estudo. Foi solicitada a isenção do Termo de Consentimento Livre Esclarecido para os dados coletados retrospectivamente e um Termo de Compromisso de Utilização de Dados foi assinado pelos autores.

## 4.2 OBTENÇÃO DOS DADOS

As informações sobre o volume de leite esgotado de forma mecânica e outras variáveis referentes a cada nutriz foram coletadas dos registros rotineiramente obtidos pela instituição em estudo, a qual possui uma UTI Neonatal de grande porte que recebe, em média, 40 internações mensais, distribuídas entre 27 leitos, aptos para internações de baixa e alta complexidade e isolamentos.

As mães dos pacientes internados na UTI Neonatal desfrutam de uma estrutura destinada exclusivamente para esgota mecânica de leite humano, denominada Sala de Coleta. A unidade dispõe de modernas esgotadeiras elétricas, específicas para esse fim. Enquanto as mães ainda estão internadas na maternidade, elas são estimuladas a esgotar seu leite precocemente. Assim que apresentem condições físicas, no próprio quarto são orientadas sobre a importância e o processo de extração mecânica do seu leite, para que tão logo seja possível ele seja enviado para o seu filho. Nas mães que aceitam e estão em condições, a esgota é realizada pelo menos uma vez ao turno. Uma profissional técnica de enfermagem leva até o quarto a esgotadeira mecânica e os itens necessários para a extração do leite de forma asséptica.

Após a alta da maternidade, as mães são estimuladas pela equipe a realizar a esgota nesse mesmo local, sempre que quiserem e acharem necessário. Na Sala de Coleta há sempre uma técnica de enfermagem responsável pelo auxílio às puérperas, de modo que o procedimento ocorra de maneira adequada e asséptica.

O leite coletado é levado, pela profissional da Sala de Coleta, ao Centro de Preparo de Alimentos Especiais (CPAE), onde são feitos o armazenamento e o fracionamento do leite, conforme a prescrição médica de cada recém-nascido, e o posterior envio à UTI Neonatal para administração aos pacientes. O volume de leite obtido em cada coleta (medido por meio de frascos graduados em ml) é anotado em planilhas específicas. A partir desses registros do CPAE foram obtidos os valores referentes ao volume de leite esgotado a cada coleta e ao número de coletas diárias realizadas por cada mãe incluída no estudo.

Na Sala de Coleta há um livro onde são registradas rotineiramente informações referentes a cada lactante, como anormalidades no padrão do leite obtido, presença de alterações nas mamas, uso de medicações (incluindo possíveis efeitos colaterais), entre outras particularidades e intercorrências existentes. Como possíveis efeitos colaterais da sulpirida, para este estudo consideraram-se registros de arritmias cardíacas, bradipneia, alterações da temperatura corporal, efeitos extrapiramidais (como tremores, movimentos involuntários,

contraturas musculares, dificuldade para andar, tonturas), quadros infecciosos, sintomas urinários e sintomas oculares.

As pacientes foram divididas nos seguintes grupos: 1) iniciaram o uso de sulpirida antes do sétimo dia pós-parto; 2) iniciaram o uso de sulpirida após o sétimo dia pós-parto; 3) nunca utilizaram sulpirida.

O grupo composto pelas mães que iniciaram o uso de sulpirida após o sétimo dia pós-parto, foi escolhido para as análises posteriores, por possibilitar a comparação entre o volume de leite materno obtido antes e após o início da terapia com sulpirida. Nesse grupo, foi avaliado o volume de leite extraído de forma mecânica nos três dias antecedentes à terapia medicamentosa; e, posteriormente ao uso, no terceiro, no quinto e no sétimo dia. Nesse mesmo grupo também foi avaliado o volume de leite esgotado nos mesmos dias referidos, entre as mães que iniciaram o uso da sulpirida entre o sétimo e o 14º dia pós-parto, comparando ao volume de leite daquelas mães que iniciaram a terapia medicamentosa após o 14º dia pós-parto. Foi analisado também o número de coletas de leite antes e depois do uso de sulpirida.

Também no grupo que iniciou a terapia com sulpirida no sétimo dia após o parto ou posteriormente, investigou-se a dosagem da terapia com sulpirida: se um, dois ou três comprimidos de 50 mg por dia. Analisou-se a variação do volume de leite extraído de forma mecânica entre antes e depois do início da sulpirida, comparando as mães que usaram apenas um comprimido por dia com aquelas que usaram dois ou três comprimidos diários. Foi analisado também o volume de leite comparando as mães de gêmeos com as de gestação única. O acompanhamento do volume de leite e do número de esgotas mecânicas deu-se até os recém-nascidos completarem um mês de vida.

#### 4.3 ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram descritos em média e desvio padrão, ou mediana e intervalo interquartil, conforme a verificação de normalidade na distribuição. Para as análises comparativas foram utilizados o teste de Wilcoxon e o teste de Mann-Whitney, tendo como nível de significância de 5% (0.05). Os programas estatísticos utilizados foram SPSS versão 21.0 e Graph Pad Prim versão 8.0.

## 5 CONCLUSÕES

Foi grande a frequência de uso de sulpirida como auxiliar da lactação por mães de RNPT de muito baixo peso internados na UTI Neonatal, as quais fizeram esgota mecânica do leite na instituição em estudo.

Houve um aumento significativo do volume de leite esgotado de forma mecânica, comparando o volume obtido antes do uso de qualquer medicamento galactagogo com o obtido posteriormente ao tratamento com sulpirida, nas mães que iniciaram o uso do medicamento após o sétimo dia pós-parto, notadamente nas que iniciaram a sulpirida após o 14º dia pós-parto. Entretanto, o volume de leite materno obtido, tanto antes como depois da terapia, pode ser considerado baixo em comparação a relatos publicados e ao volume associado à manutenção posterior do aleitamento materno nos RNPT.

A dosagem de sulpirida utilizada pelas mães incluídas no estudo era a indicada nos estudos publicados, para que haja efeito galactagogo: um, dois ou três comprimidos de 50 mg por dia. Não houve diferença significativa no volume de leite extraído de forma mecânica entre as mães que utilizaram um e as que utilizaram dois ou três comprimidos diários.

O número médio de esgotas mecânicas diárias das mamas foi considerado muito baixo em relação às recomendações dos estudos publicados.

Houve uso de outros medicamentos associados à sulpirida como auxiliares na produção ou ejeção de leite, principalmente de ocitocina por via nasal. Porém não se observou diferença no volume de leite esgotado de forma mecânica entre as mães que utilizaram somente a sulpirida e aquelas que associaram outros fármacos.

Não foi observada nenhuma reação adversa que pudesse ser atribuída ao uso de sulpirida, nem nas mães nem nos recém-nascidos.

## 6 REFERÊNCIAS

1. Anatolitou F. Human milk benefits and breastfeeding. *J Pediatr Neonat Indiv Med.* 2012;1(1):11-8. <http://doi.org/10.7363/010113>
2. Brasil. Ministério da Saúde. Estratégia nacional para promoção do aleitamento materno e alimentação complementar saudável no Sistema Único de Saúde - Manual de Implementação. Brasília/DF: Ministério da Saúde; 2015.
3. Nascimento MBR, Issler H. Aleitamento materno em prematuros: manejo clínico hospitalar. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2004;80(5 supl.):s163-s172. <https://doi.org/10.2223/1250>
4. Serra SOA, Scochi CGS. Dificuldades maternas no processo de aleitamento materno de prematuros em uma UTI neonatal. *Rev Latino-Am. Enfermagem (Ribeirão Preto)*. 2004;12(4):597-605.
5. UNICEF Brasil. Dez Passos para o Sucesso do Aleitamento Materno. [Acesso em 05 out. 2016] Disponível em: [http://www.unicef.org/brazil/pt/activities\\_9999.htm](http://www.unicef.org/brazil/pt/activities_9999.htm)
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Atenção humanizada ao recém-nascido de baixo peso: Método Canguru – Manual Técnico. 2ª ed. Brasília: Editora do Ministério da Saúde; 2011. Disponível em: [http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/metodo\\_canguru\\_manual\\_tecnico\\_2ed.pdf](http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/metodo_canguru_manual_tecnico_2ed.pdf)
7. Lamy ZC, Gomes MASM, Gianini NOM, de Abreu M, Hennig S. Atenção humanizada ao recém-nascido de baixo peso - Método Canguru: a proposta brasileira. *Cienc Saude Coletiva*. 2005;10(3):659-68. <https://doi.org/10.1590/S1413-81232005000300022>
8. Ferreira L, Silveira CS. A influência do método mãe-canguru na recuperação do recém-nascido em Unidade de Terapia Intensiva Neonatal: uma revisão de literatura. *Acta Scient Health Sci*. 2003;25(1):41-50. <https://doi.org/10.4025/actascihealthsci.v25i1.2250>
9. Hill PD, Aldag JC, Chatterton RT, Zinaman M. Comparison of milk output between mothers of preterm and term infants: The first 6 weeks after birth. *J Hum Lact.* 2005;21(1):22-30. <https://doi.org/10.1177/0890334404272407>

10. Hill PD, Aldag JC, Chatterton RT, Zinaman M. Primary and secondary mediators' influence on milk output in lactating mothers of preterm and term infants. *J Hum Lact*. 2005;21(2):138-50. <https://doi.org/10.1177/0890334405275403>
11. Chaves RG; Lamounier JA, Cesar CC. Medicamentos e amamentação: atualização e revisão aplicadas à clínica materno-infantil. *Rev Paul Pediatr*. 2007;25(3):276-88. <https://doi.org/10.1590/S0103-05822007000300014>
12. Gabay MP. Galactogogues: Medications That Induce Lactation. *J Hum Lact*. 2002;18:274-9. <https://doi.org/10.1177/089033440201800311>
13. Anderson PO, Valdés V. A critical review of pharmaceutical galactagogues. *Breastfeed Med*. 2007;2(4):229-42. <https://doi.org/10.1089/bfm.2007.0013>
14. Asztalos EV. Supporting mothers of very preterm infants and breast milk production: a review of the role of galactogogues. *Nutrients*. 2018;10(5): E600. <https://doi.org/10.3390/nu10050600>
15. Donovan TJ, Buchanan K. Medications for increasing milk supply in mothers expressing breastmilk for their preterm hospitalized infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(3):CD005544. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005544.pub2>
16. Aono T, Aki T, Koike K, Kurachi K. Effect of sulpiride on poor puerperal lactation. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;143(8):927-32. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(82\)90476-8](https://doi.org/10.1016/0002-9378(82)90476-8)
17. Polatti F. Sulpiride isomers and milk secretion in puerperium. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 1982;9:144-7.
18. Ylikorkala O, Kauppila A, Kivinen S, Viinikka L. Sulpiride improves inadequate lactation. *Br Med J*. 1982;285(6337): 249-51. <https://doi.org/10.1136/bmj.285.6337.249>
19. Ylikorkala O, Kauppila A, Kivinen S, Viinikka L. Treatment of inadequate lactation with oral sulpiride and buccal oxytocin. *Obstet Gynecol*. 1984;63:57-60.
20. Chaves RG, Lamounier JA. Uso de medicamentos durante a lactação. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(5 supl.):S189-98. <https://doi.org/10.1590/S0021-75572004000700011>
21. Chaves RG, Lamounier JA, Santiago LB, Vieira GO. Uso de galactagogos na prática clínica para o manejo do aleitamento materno. *Rev Med Minas Gerais*. 2008;18(4, supl.1):146-53.

22. Mariani Neto C. Manual de aleitamento materno. São Paulo: Federação Brasileira das Associações da Ginecologia e Obstetrícia: FEBRASGO; 2015.
23. Dewey KG, Nommsen-Rivers LA, Heinig MJ, Cohen RJ. Risk factors for suboptimal infant breastfeeding behavior, delayed onset of lactation, and excess neonatal weight loss. *Pediatrics*. 2003 Sep;112(3 Pt 1):607-19. <https://doi.org/10.1542/peds.112.3.607>
24. Kent JC, Prime DK, Garbin CP. Principles for maintaining or increasing breast milk production. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2012;41(1):114-21. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2011.01313.x>
25. Brotto LDA, Marinho NDB, Miranda IP et al. Uso de galactogogos no manejo da amamentação: revisão integrativa da literatura. *Rev Pesq Cuid Fundam Online (Rio de Janeiro)*. 2015;7(1):2169-80.
26. Lau C, Hurst NM, Smith EO, Schanler R. Ethnic/racial diversity, maternal stress, lactation and very low birth weight infants. *J Perinatol*. 2007;27(7):399-408. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211770>
27. Parker LA, Sullivan S, Krueger C, Kelechi T, Mueller M. Effect of early breast milk expression on milk volume and timing of lactogenesis stage II among mothers of very low birth weight infants: a pilot study. *J Perinatol*. 2012;32(3):205-9. <https://doi.org/10.1038/jp.2011.78>
28. Portal FIOCRUZ. Taxa de bebês prematuros no país é quase o dobro do que em países da Europa. 07 dez. 2016. [Acesso em: 08 fev. 2018]. Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/pt-br/content/prematuridade-provocada-por-intervencao-medica-chega-40-no-brasil>
29. Scochi CGS, Ferreira FY, Góes FSN, Fujinaga C, Ferecini GM, Leite AM. Alimentação láctea e prevalência do aleitamento materno em prematuros durante internação em um hospital amigo da criança de Ribeirão Preto-SP, Brasil. *Ciênc Cuid Saúde*. 2008;7(2):145-54. <https://doi.org/10.4025/ciencucuidsaude.v7i2.4992>
30. Meier PP, Johnson TJ, Patel AL, Rossman B. Evidence-based methods that promote human milk feeding of preterm infants: An expert review. *Clin Perinatol*. 2017;44(1):1-22. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.11.005>
31. Gaíva MAM, Medeiros LS. Lactação insuficiente: uma proposta de atuação do enfermeiro. *Ciênc Cuid Saúde*. 2006;5(2):255-62.

32. Furman L, Minich N, Hack M. Correlates of lactation in mothers of very low birth weight infants. *Pediatrics* 2002;109(4):57-62. <https://doi.org/10.1542/peds.109.4.e57>
33. Cohen RJ, Brown KH, Rivera LL, Dewey KG. Promotion exclusive breastfeeding for 4-6 months in Honduras: attitudes of mothers and barriers to compliance. *J Hum Lact.* 1999;15:9-18. <https://doi.org/10.1177/089033449901500107>
34. Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG. Effect of education and lactation support on maternal decision to provide human milk for very-low-birth-weight infants. *Adv Exp Med Biol.* 2004; 554:307-11. [https://doi.org/10.1007/978-1-4757-4242-8\\_28](https://doi.org/10.1007/978-1-4757-4242-8_28)
35. Quisbert LJP, Calderón EZ. Extracción manual de leche materna para el mantenimiento de la lactancia. *Cuad Hosp Clín La Paz.* 2009;54(2):92-9.
36. Rasmussen KM, Geraghty SR. The Quiet Revolution: Breastfeeding Transformed With the Use of Breast Pumps. *Am J Public Health.* 2011;101(8):1356-9. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2011.300136>
37. Spatz DL. Innovations in the provision of human milk and breastfeeding for infants requiring intensive care. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2012;41(1):138-43. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2011.01315.x>
38. Labiner-Wolfe J, Fein SB, Shealy KR, Wang C. Prevalence of Breast Milk Expression and Associated Factors. *Pediatrics.* 2008;122(supl. 2):63-8. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1315h>
39. deCarvalho M, Anderson DM, Giangreco A, Pittard WB 3rd. Frequency of milk expression and milk production by mothers of nonnursing premature neonates. *Am J Dis Child.* 1985;139(5):483-5. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1985.02140070057033>
40. Hill PD, Aldag JC, Chatterton RT. Effects of pumping style on milk production in mothers of non-nursing preterm infants. *J Human Lact.* 1999;15:209-16. <https://doi.org/10.1177/089033449901500310>
41. Mannion C, Mansell D. Breastfeeding self-efficacy and the use of prescription medication: a pilot study. *Obstet Gynecol Int.* 2012;2012:562704. <https://doi.org/10.1155/2012/562704>
42. Zuppa AA, Sindico P, Orchi C, Carducci C, Cardiello V, Romagnoli C. Safety and efficacy of galactogogues: substances that induce, maintain and increase breast milk production. *J Pharm Pharm Sci.* 2010;13(2):162-74. <https://doi.org/10.18433/J3DS3R>

43. Bargu-o JM, del Pozo E, Cruz M, Figueras J. Failure of maintained hyperprolactinemia to improve lactational performance in late puerperium. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66(4):876-9. <https://doi.org/10.1210/jcem-66-4-876>
44. Osouli-Tabrizi S, Mirghafourvand M, Seyedi R. The Effect of Metoclopramide on Prolactin Levels in Breastfeeding Mothers: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Pediatr.* 2017;5(10):5827-38. <https://doi.org/10.22038/IJP.2017.24678.2083>
45. Silva OP, Knoppert DC, Angelini MM, Forret PA. Effect of domperidone on milk production in mothers of premature newborns: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CMAJ.* 2001;164(1):17-21.
46. Steyn N, Zunza N, Decloedt EH. A cross-sectional descriptive study of breastfeeding behaviour and galactagogue use among private-sector patients in Cape Town, South Africa. *S Afr J Obstet Gynaecol* 2017;23(1):20-3. <https://doi.org/10.7196/SAJOG.2017.v23i1.1116>

## **7 APÊNDICE**

### **APÊNDICE A – TERMO DE COMPROMISSO PARA A UTILIZAÇÃO DOS DADOS**

#### **TERMO DE COMPROMISSO PARA A UTILIZAÇÃO DOS DADOS**

Os pesquisadores abaixo-assinados, envolvidos no projeto de pesquisa com título: O uso de medicamento à base de sulpirida sobre a lactação de mães de recém-nascidos prematuros de muito baixo peso, comprometem-se a manter sigilo dos dados coletados em registros referentes à esgota mecânica de leite humano das mães de prematuros de muito baixo peso, internados na Unidade de Terapia Intensiva Neonatal do Hospital Moinhos de Vento do Rio Grande do Sul ocorridos a partir do mês de maio de 2016. Concordam, igualmente, que estas informações serão utilizadas única e exclusivamente com finalidade científica, preservando-se igualmente o anonimato dos pacientes, como preconizam os Documentos Internacionais e a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde.

Porto Alegre, 13 de setembro de 2017.

Pesquisadores:

---

Dr. Humberto Holmer Fiori

---

Mestranda Maria Alessandra Ribeiro da Costa

## 8 ANEXOS

### ANEXO A – APROVAÇÃO DO SIPESQ



## SIPESQ

Sistema de Pesquisas da PUCRS

Porto Alegre, 7 de dezembro de 2016.

Documento unificado referente ao projeto de pesquisa:

7785 - O uso de medicamento a base de sulpirida sobre a lactação de mães de recém-nascidos prematuros de muito baixo peso

Este documento unificado é composto por:

Arquivos	Página
- Carta de Aprovação da Comissão Científica	2
- Projeto Maria Alessandra Uso de medicamento a base de sulpirida sobre a lactação	3
- Orcamento Maria Alessandra	24



# SIPESQ

Sistema de Pesquisas da PUCRS

---

Código SIPESQ: 7785

Porto Alegre, 7 de dezembro de 2016.

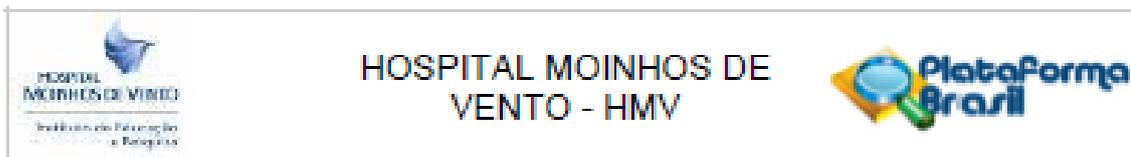
Prezado(a) Pesquisador(a),

A Comissão Científica da FACULDADE DE MEDICINA da PUCRS apreciou e aprovou o Projeto de Pesquisa "O uso de medicamento a base de sulpirida sobre a lactação de mães de recém-nascidos prematuros de muito baixo peso". Este projeto necessita da apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Toda a documentação anexa deve ser idêntica à documentação enviada ao CEP, juntamente com o Documento Unificado gerado pelo SIPESQ.

Atenciosamente,

Comissão Científica da FACULDADE DE MEDICINA

## ANEXO B – APROVAÇÃO DO CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Uso de medicamento a base de Sulpírida sobre a lactação de mães de recém-nascidos prematuros de muito baixo peso

**Pesquisador:** Humberto Holmer Fiori

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 77730017.2.3001.5330

**Instituição Proponente:** ASSOCIAÇÃO HOSPITALAR MOINHO DE VENTO

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 2.394.398

#### Apresentação do Projeto:

A hipótese do estudo é de que mães de recém-nascidos prematuros de muito baixo peso que fazem uso do medicamento a base de sulpírida com auxílio na lactação, obtenham um aumento de 20% no seu volume de leite humano esgotado de forma mecânica.

#### DELINEAMENTO DO ESTUDO

Será realizado um estudo retrospectivo do tipo caso controle com as mães de recém-nascidos prematuros e internados na UTI Neonatal do Hospital Moínhos de Vento que fazem uso de medicamento à base de Sulpírida como auxílio na lactação. Serão avaliadas as informações através de registros rotineiramente obtidos pela Instituição em estudo.

#### POPULAÇÃO E AMOSTRA

Farão parte do estudo mães de recém-nascidos prematuros nascidos por parto vaginal e cesariana internados na UTI Neonatal do Hospital Moínhos de Vento.

Os critérios de inclusão estabelecidos para esta pesquisa serão: Mães de prematuros de muito baixo peso ao nascer (MBP), ou seja, recém-nascidos com peso inferior a 1500 g, que esgotam o seu leite de forma mecânica conforme rotina da Instituição em estudo, cujo filho recebe

**Endereço:** Rua Tiradentes, 198 - Subsolo

**Bairro:** Floresta

**CEP:** 90.560-030

**UF:** RS

**Município:** PORTO ALEGRE

**Telefone:** (51)3314-3537

**E-mail:** cep.cep@hmv.org.br

Continuação do Parecer: 2.304.308

alimentação enteral de leite humano exclusivamente ou não, através de sonda com posicionamento gástrico ou enteral e que fazem uso de medicamento à base de Sulpirida como auxílio na produção e manutenção da lactação.

Os critérios de exclusão são: mães soropositivas para HIV, puérperas que apresentarem acometimentos de saúde logo após o parto e necessitarem de internação na UTI Adulto e mães que optarem espontaneamente por não amamentar

A coleta de dados se dará retrospectivamente através de um estudo do tipo caso controle após a aprovação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Moínhos de Vento e PUCRS. A Instituição em estudo possui uma Unidade de Terapia Intensiva Neonatal de grande porte, onde há em média 40 internações mensais, distribuídas entre 27 leitos, aptos para internações de baixa, alta complexidade e isolamentos. As mães dos pacientes internados nessa unidade desfrutam de uma estrutura destinada exclusivamente para esgota mecânica de leite humano após a sua alta da maternidade denominada Sala de Coleta. A excreção do leite humano é realizada por instrumentos específicos para esse fim – esgotadeiras "Medela". Nesse local há um técnico de enfermagem responsável pelo auxílio a essas puérperas de modo que o processo de esgota de leite humano ocorra de maneira asséptica. Posteriormente, o mesmo realiza o envio do leite excretado ao centro de preparo de alimentos especiais (CPAE), onde são feitos o armazenamento e o fracionamento desses leites conforme a prescrição médica de cada recém-nascido e posterior envio à UTI Neonatal para administração aos pacientes. Na Sala de Coleta há um local específico "livro" onde são registradas rotineiramente informações referentes a essas mães, como anormalidades no padrão do leite esgotado, presença de alterações nas mamas, o uso de medicações, entre outras particularidades, caso haja. Estes registros sobre o uso de medicamentos usados pela mãe durante o período da lactação será a base do nosso estudo, em que serão selecionadas aquelas que fazem uso de fármacos à base de Sulpirida para posterior comparação entre o volume de leite humano esgotado de forma mecânica antes e após o uso desse fármaco. Posteriormente, será realizada uma avaliação através dos registros contidos no CPAE, quanto ao padrão de esgota de leite humano realizado diariamente pelas mães delimitado no estudo e transcrito em planilhas. Então, serão avaliados especificamente o volume de leite extraído nos três dias anteriores ao início do uso do medicamento à base de Sulpirida, e o terceiro, quinto e o sétimo dia após o início da terapêutica medicamentosa e a devida comparação dos dados. Será

Endereço: Rua Tiradentes, 198 - Subsolo

Bairro: Floresta

UF: RS

Telefone: (51)3314-3537

Município: PORTO ALEGRE

CEP: 90.560-030

E-mail: cep.lep@hmv.org.br

Continuação do Parecer: 2.394.398

de responsabilidade do pesquisador a busca ativa dessas informações.

**Objetivo da Pesquisa:**

**Objetivo Primário:**

Comparar o volume de leite materno retirado através de esgota mecânica antes e após o início do uso de medicamento à base de Sulpirida por mães de recém-nascidos prematuros muito baixo peso internados em uma UTI Neonatal de um hospital privado de grande porte na cidade de Porto Alegre.

**Objetivo Secundário:**

- Verificar o índice de sucesso de amamentação exclusiva ou parcial no momento da alta hospitalar da criança.
- Conhecer a dosagem do medicamento à base de Sulpirida utilizada pela mãe durante a terapia.
- Identificar o uso de outros métodos farmacológicos coadjuvantes no auxílio da lactação.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

**Riscos:**

Não haverá intervenções diretas aos sujeitos, com isso não acarretarão riscos às mesmas.

**Benefícios:**

Conhecendo melhor como o uso do medicamento à base de Sulpirida age na produção de leite humano desta população, se poderá ter condições de planejar medidas que possam qualificar a assistência prestada às envolvidas nesse processo tão importante para a sobrevivência de um recém nascido prematuro, que é a amamentação.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Estudo retrospectivo do tipo caso controle com as mães de recém- nascidos prematuros e internados na UTI Neonatal do Hospital Moinhos de Vento que fazem uso de medicamento à base de Sulpirida como auxiliar na lactação. Serão avaliadas as informações através de registros rotineiramente obtidos pela Instituição em estudo.

**Amostra:** Para um nível de significância de 5%, poder de 90%, uma média de produção de leite de 207 ml/dia e desvio-padrão de 81,9 ml/dia sem o uso de medicação e um acréscimo estimado em 20% na produção de leite com o uso da medicação, o número mínimo necessário seria de 44 pacientes.

Endereço: Rua Tiradentes, 198 - Subsolo

Bairro: Floresta

CEP: 90.560-030

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3314-3537

E-mail: cep.lep@hmv.org.br

Continuação do Parecer: 2.304.308

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Os termos de apresentação obrigatória foram apresentados:

- AutorizacaoHVM.
- TermoderesponsabilidadeHVM.
- TermodecompromissodadosHVM.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Protocolo de estudo aprovado.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Este projeto de pesquisa foi APROVADO na sua totalidade, seguindo as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 466/12 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os aspectos que foram considerados para que esta decisão fosse tomada constam no parecer. O projeto de pesquisa poderá ser iniciado e toda e qualquer alteração no projeto deverá ser comunicada ao CEP/HMV, assim como relatórios semestrais e finais, notificação de eventos adversos e eventuais emendas ou modificações no protocolo.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	Carta_resposta.docx	18/10/2017 10:11:16	Humberto Holmer Flori	Acelto
Outros	Carta_resposta.pdf	18/10/2017 10:10:17	Humberto Holmer Flori	Acelto
Outros	_carta_de_encaminhamento_com_as_alteracoes feitas.pdf	18/10/2017 10:08:55	Humberto Holmer Flori	Acelto
Outros	_carta_de_encaminhamento_com_marcacao.pdf	18/10/2017 10:08:12	Humberto Holmer Flori	Acelto
Outros	LinkCurriculoLattes.pdf	26/09/2017 09:10:36	Maria Alessandra Ribeiro da Costa	Acelto
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.pdf	14/09/2017 17:25:33	Maria Alessandra Ribeiro da Costa	Acelto
Outros	AutorizacaoHVM.pdf	13/09/2017 16:56:26	Maria Alessandra Ribeiro da Costa	Acelto
Outros	_carta_de_encaminhamento.pdf	13/09/2017 16:54:21	Maria Alessandra Ribeiro da Costa	Acelto
Outros	termoderesponsabilidadeHVM.jpg	13/09/2017 16:50:52	Maria Alessandra Ribeiro da Costa	Acelto
Outros	TermodecompromissodadosPUCRS.jpg	13/09/2017 16:49:50	Maria Alessandra Ribeiro da Costa	Acelto

Endereço: Rua Tiradentes, 138 - Subsolo

Bairro: Floresta

CEP: 90.560-030

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3314-3537

E-mail: cep.lep@hmv.org.br

Continuação do Parecer: 2.304.328

Outros	TermodecompromissodedadosHMV.jpg	13/09/2017 16:48:11	Maria Alessandra Ribeiro da Costa	Aceito
Outros	Orcamento_financelro.pdf	13/09/2017 16:45:50	Maria Alessandra Ribeiro da Costa	Aceito
Outros	carta_reemissao_do_projeto.pdf	13/09/2017 16:39:34	Maria Alessandra Ribeiro da Costa	Aceito
Outros	Projeto_com_marcacoes.pdf	13/09/2017 16:38:27	Maria Alessandra Ribeiro da Costa	Aceito
Outros	DocumentoUnificadoSIPESQ.pdf	13/09/2017 16:27:12	Maria Alessandra Ribeiro da Costa	Aceito
Outros	Carta_autorizacao_do_Servico.pdf	13/09/2017 16:25:06	Maria Alessandra Ribeiro da Costa	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 23 de Novembro de 2017

---

Assinado por:

Guilherme Alcides Flôres Soares Rollin  
(Coordenador)

Endereço: Rua Tiradentes, 198 - Subsolo

Bairro: Floresta

CEP: 90.560-030

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3314-3537

E-mail: cnp.lep@hmv.org.br

## 9 ARTIGO

Uso de Sulpirida como galactagogo para mães de recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso: um estudo transversal

*Sulpirida como galactagogo para RNPT de baixo peso*

### Informações dos autores:

Maria A. R. da Costa, M.Sc em Pediatria e Saúde da Criança. [alecostat@hotmail.com](mailto:alecostat@hotmail.com). <http://lattes.cnpq.br/1094822834461712>. Contribuição: concepção e delineamento do estudo, aquisição, análise e interpretação de dados, escrita do artigo. Conflito de interesse: nada a declarar.

Allan Y. Kimura, graduando em Medicina. [allanykimura@gmail.com](mailto:allanykimura@gmail.com); <http://lattes.cnpq.br/7782900583986592>, <https://orcid.org/0000-0001-8681-2330>. Contribuição: escrita do artigo, revisão crítica do conteúdo. Conflito de interesse: nada a declarar.

Andreia S. A. de Oliveira, MBA em gestão em saúde. [andreia.amorim@hmv.org.br](mailto:andreia.amorim@hmv.org.br); <http://lattes.cnpq.br/8644332975249172>. Contribuição: escrita do artigo, revisão do referencial teórico, análise e interpretação de dados. Conflito de interesse: nada a declarar.

Carlos G. S. Gomes, graduando em Medicina, [spodegomes@gmail.com](mailto:spodegomes@gmail.com). <http://lattes.cnpq.br/7324082414322110>, <https://orcid.org/0000-0002-9830-3485>. Contribuição: escrita do artigo, revisão crítica do conteúdo. Conflito de interesse: nada a declarar.

Desiree F. V. Volkmer, MBA em Executivo em Saúde. [desiree.volkmer@hmv.org.br](mailto:desiree.volkmer@hmv.org.br). <http://lattes.cnpq.br/3824083657989037>. Contribuição: escrita do artigo, revisão do referencial teórico, análise e interpretação de dados. Conflito de interesse: nada a declarar.

Marôla F. C. Scheeren, doutoranda em Pediatria e Saúde da Criança. [marolafcs@hotmail.com](mailto:marolafcs@hotmail.com). <http://lattes.cnpq.br/9668167831297724>. Contribuição: escrita do artigo, revisão de referencial teórico. Conflito de interesse: nada a declarar.

Pedro C. R. Garcia, Ph.D em Medicina e Ciências da Saúde, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. [celiny@pucrs.br](mailto:celiny@pucrs.br). <http://lattes.cnpq.br/0761993714239641>, <https://orcid.org/0000-0002-1863-0727>. Contribuição: análise e interpretação dos dados, escrita do artigo, revisão de referencial teórico, aprovação final da versão a ser submetida. Conflito de interesse: nada a declarar.

Humberto H. Fiori, Ph.D em Medicina e Ciências da Saúde, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. [hfiori@pucrs.br](mailto:hfiori@pucrs.br). <http://lattes.cnpq.br/2201434748530559>, <https://orcid.org/0000-0002-4039-1080>. Contribuição: orientador do trabalho, delineamento do estudo, análise e interpretação dos dados, aprovação final da versão a ser submetida. Conflito de interesse: nada a declarar.

Instituições vinculadas ao trabalho: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - Escola de Medicina; Hospital Moinhos de Vento - Unidade de Terapia Intensiva Neonatal

Autor para correspondência:

Humberto H. Fiori

Endereço: Avenida Ipiranga 6690, 5o andar, Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, Porto Alegre 90610-000, RS Brazil

Fax: +55 51 3320.3000 – Ramal: 2618

Telefone: +55 51 3320.3000 – Ramal: 2618

Email: [hfiori@pucrs.br](mailto:hfiori@pucrs.br); [alecostat@hotmail.com](mailto:alecostat@hotmail.com)

Contato pré-publicação:

Humberto H. Fiori

Endereço: Avenida Ipiranga 6690, 5o andar, Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, Porto Alegre 90610-000, RS Brazil

Fax: +55 51 3320.3000 – Ramal: 2618

Telefone: +55 51 3320.3000 – Ramal: 2618

[hfiori@pucrs.br](mailto:hfiori@pucrs.br)

Fontes de financiamento: nenhum

Contagem de palavras do texto principal: 2841

Contagem de palavras do resumo: 240

Figuras e tabelas: 4

Todos os autores aprovaram a versão final do manuscrito.

## RESUMO

**Objetivo:** Investigar o uso de sulpirida como galactagogo por mães de recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso. **Métodos:** Foi realizado um estudo transversal retrospectivo incluindo mães de recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso que permaneceram na Unidade de Medicina Intensiva Neonatal por ao menos 30 dias. Dados incluíram frequência e volume de leite obtido diariamente por esgota mecânica, uso de sulpirida e outros fármacos como auxiliares à lactação e possíveis efeitos adversos destas drogas. Foi conduzida subanálise comparando o grupo que iniciou sulpirida entre os dias 7 e 14 pós-parto com aqueles que iniciaram após o 14º dia. **Resultados:** 68 mães foram incluídas no estudo, das quais 62 (91.2%) utilizaram sulpirida, 30 iniciaram a partir de 7 dias pós-parto. Não foi observada diferença no volume de leite coletado ao se associar outras drogas ( $p=1.000$ ). A mediana do volume de leite extraído antes do uso de sulpirida foi de 34 mL (intervalo interquartil 18.3-71.7) e 54 mL (intervalo interquartil 28.8-89.9), após ( $p=0.001$ ). Não houve aumento significativo de volume ao utilizar diferentes doses. Nenhum efeito adverso foi relatado, tanto nas mães quanto em seus neonatos. **Conclusões:** A terapia com sulpirida teve efeito positivo ao aumentar o volume de leite produzido e pode ser útil em casos específicos. Não houve benefício adicional ao utilizar maiores doses ou fármacos adjuvantes. Nenhum efeito adverso possivelmente atribuível à sulpirida foi observado, sugerindo segurança no uso desta medicação.

**Keywords:** premature infant. lactation disorders. human milk. sulpiride, galactogogues.

## INTRODUÇÃO

É indiscutível a importância do aleitamento materno para todo recém-nascido, tendo em vista seu papel imunológico e nutritivo - sobretudo para o recém-nascido pré-termo (RNPT) - além de atuar sobre o vínculo mãe/filho.<sup>1</sup> Os efeitos protetores do leite humano são ainda mais acentuados quando o RNPT o recebe de sua própria mãe, visto que muitos dos componentes bioativos no leite humano são mãe-específicos, como bactérias probióticas e outros componentes que são modificados conforme fatores longitudinais da lactação.<sup>2</sup> Prolongado tempo de internação, especificidades de um RNPT e início tardio da sucção na mama geram estresse e frustração à mãe. Estes, crescendo-se uso de corticosteróide antenatal e doença

materna, são obstáculos ao êxito no aleitamento, tornando necessário o leite proveniente de doadoras, por intermédio de um banco de leite.<sup>3, 4, 5</sup>

Nas situações em que o recém-nascido está impossibilitado de sugar diretamente ao seio, recomenda-se a extração mecânica do leite pela mãe. Para o sucesso da técnica, a nutriz deve dispor de motivação e perseverança, receber orientações da equipe neonatal, seguir os padrões de higiene e receber apoio e auxílio de sua família.<sup>6-8</sup> Atualmente, estas mães dispõem do auxílio de esgotadeiras de leite humano para estímulo e manutenção da amamentação do recém-nascido de alto risco.<sup>9, 10</sup>

Quando há falha dos mecanismos não farmacológicos de estímulo à lactação, considera-se o emprego de medicamentos que possam atuar como adjuvantes no início e manutenção da lactogênese, os chamados galactagogos.<sup>11-14</sup> Os galactagogos atuam como antagonistas da ação da dopamina, promovendo aumento da prolactina plasmática e, conseqüentemente, aumento da produção láctea.<sup>12, 15</sup> Os medicamentos com ação galactagoga mais estudados são a metoclopramida e a domperidona. Outros sais, como a sulpirida, também são usados para esse fim; porém a indicação desses fármacos ainda não está bem consolidada na literatura, e alguns autores questionam possíveis efeitos colaterais nas mães e nos lactentes.<sup>5, 11, 16, 17</sup> É consenso que, antes de prescrever qualquer medicamento durante a lactação, é preciso realizar uma avaliação completa do risco-benefício para a mãe e para o bebê, especialmente os RNPT, frente à imaturidade das funções hepáticas e renais.<sup>18</sup>

Considerando as incertezas sobre o uso de sulpirida durante a lactação, verifica-se que ainda são necessários estudos referentes a esse tema. O objetivo deste, portanto, foi investigar o uso do fármaco sulpirida como auxiliar na promoção e manutenção da lactação de mães de recém-nascidos pré-termo de muito baixo peso, hospitalizados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Neonatal.

## **MÉTODOS**

### **Delineamento**

Foi realizado um estudo transversal com mães de RNPT de muito baixo peso ao nascer (inferior a 1500g), nascidos por parto vaginal ou cesariana e que estiveram internados na UTI Neonatal de um hospital terciário privado do Rio Grande do Sul, entre os meses de maio de 2016 e julho de 2017.

### **Obtenção dos dados**

As informações sobre o volume de leite esgotado e outras variáveis referentes a cada nutriz foram coletadas dos registros rotineiramente obtidos pela instituição em estudo, a qual dispõe às mães uma Sala de Coleta, unidade destinada exclusivamente para esgota mecânica de leite humano após a sua alta da maternidade, disponibilizando modernas esgotadeiras elétricas específicas para esse fim. Enquanto as mães ainda estão internadas na maternidade, elas são estimuladas a esgotar seu leite precocemente assim que apresentem condições físicas. A esgota de leite é realizada duas vezes ao dia, orientada por uma profissional técnica de enfermagem, no próprio quarto. Após a alta da maternidade, as mães são estimuladas a realizar a esgota na Sala de Coleta, também com auxílio profissional, de modo a garantir que o procedimento ocorra de maneira adequada e asséptica. O leite coletado é armazenado e fracionado no Centro de Preparo de Alimentos Especiais, administrado conforme prescrição médica. Planilhas específicas foram destinadas a registrar o número de coletas diárias realizadas por cada mãe e os valores referentes ao volume de leite esgotado a cada coleta, estes medidos por meio de frascos graduados em mL.

Na Sala de Coleta há um livro para registro de informações referentes a cada lactante, como anormalidades no padrão do leite obtido, presença de alterações nas mamas, uso de

medicações (incluindo possíveis efeitos colaterais), entre outras particularidades e intercorrências. Como possíveis efeitos colaterais da sulpirida considerou-se registros de arritmias cardíacas, bradipneia, alterações da temperatura corporal, efeitos extrapiramidais (tremores, movimentos involuntários, contraturas musculares, ataxia, tonturas), quadros infecciosos, sintomas urinários e sintomas oculares.

### **Participantes**

Foram incluídas no estudo mães cujos RNPT de muito baixo peso ficaram internados na UTI Neonatal por no mínimo 30 dias após o nascimento, as quais fizeram esgota mecânica do leite durante este período. Foram excluídas mães soropositivas para HIV, puérperas que necessitaram internação em UTI devido a problemas de saúde logo após o parto e aquelas que optaram espontaneamente por não amamentar.

O número de participantes foi baseado no estudo de Quisbert e Calderón.<sup>7</sup> : para obter nível de significância de 5%, poder de 90%, uma média de produção de leite de 207 ml/dia e desvio-padrão de 81.9 ml/dia sem o uso de medicação e um acréscimo estimado em 20% na produção de leite com o uso da medicação, o número mínimo necessário foi de 44 pacientes.

As pacientes foram divididas nos seguintes grupos: 1) iniciaram o uso de sulpirida antes de sete dias pós-parto; 2) iniciaram o uso de sulpirida a partir de sete dias pós-parto; 3) nunca utilizaram sulpirida.

O grupo composto pelas mães que iniciaram o uso de sulpirida a partir de sete dias pós-parto foi escolhido para análises posteriores, por possibilitar a comparação entre o volume de leite materno obtido antes e após o início da terapia com sulpirida. Nesse grupo, foi avaliado o volume de leite extraído mecanicamente nos três dias antecedentes à terapia e, posteriormente ao uso, nos dias três, cinco e sete. Também foi avaliado o volume de leite esgotado nos mesmos dias, entre as mães que iniciaram o uso da sulpirida entre sete e 14 dias pós-parto, comparado

ao volume de leite daquelas mães que iniciaram a terapia medicamentosa após o 14º dia pós-parto. Foi analisado também o número de coletas de leite antes e depois do uso de sulpirida.

No grupo que iniciou a terapia com sulpirida a partir de sete dias após o parto, investigou-se a dosagem da terapia, observando possível variação do volume de leite extraído de forma mecânica posteriormente ao início do uso, comparando as mães que usaram apenas um comprimido por dia com aquelas que usaram dois ou três comprimidos de 50 mg diários. Foi analisado também o volume de leite comparando as mães de gêmeos com as de gestação única. O acompanhamento do volume de leite e do número de esgotas mecânicas deu-se até os recém-nascidos completarem 30 dias de vida.

### **Análise estatística**

As informações acerca de cada paciente foram descritas através de uma análise descritiva, apresentando a valores de média e desvio padrão, ou mediana e intervalo interquartil, valores mínimos e máximos. Conforme a verificação de não normalidade na distribuição dos dados, fez-se necessária a utilização de testes não-paramétricos. Sendo assim, para as análises comparativas foram utilizados o teste de Wilcoxon e o teste de Mann-Whitney, tendo como nível de significância de 5% ( $<0.05$ ). Os programas estatísticos utilizados foram SPSS versão 21.0 e GraphPad Prim versão 8.0.

### **Ética em pesquisa**

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão Científica da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul em 7 de dezembro de 2016 (código SIPESQ 7785) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Educação e Pesquisa do Hospital Moinhos de Vento em 23 de novembro de 2017 (parecer consubstanciado número 2.394.398). Os autores se responsabilizaram em manter o anonimato das informações coletadas

através dos registros do histórico de coleta mecânica de leite humano de cada mãe referida no projeto. Não houve intervenções diretas aos sujeitos, nem riscos aos mesmos. A indicação e a prescrição de sulpirida ou outros fármacos foram feitas exclusivamente pelos médicos assistentes das puérperas, não havendo interferência dos pesquisadores. Os dados foram utilizados somente para a execução do presente estudo. Foi solicitada isenção do Termo de Consentimento Livre Esclarecido para os dados coletados retrospectivamente; Termo de Compromisso de Utilização de Dados foi assinado pelos autores.

## RESULTADOS

Durante o período do estudo, 68 puérperas cujos filhos eram RNPT de muito baixo peso de nascimento e ficaram internados na UTI Neonatal por no mínimo um mês, fizeram esgota das mamas conforme descrito na metodologia e foram incluídas no estudo. Nenhuma apresentou critérios para exclusão. A média de idade dessas mães foi de  $34.5 \pm 4.2$  anos, mínima de 18 e máxima de 43 anos, sendo que 98.5% eram de etnia branca e 65% tinham ensino superior completo ou incompleto.

Das 68 nutrízes, 62 (91.2%) fizeram uso de comprimidos de sulpirida, isoladamente ou associada a outro fármaco, e seis (8.8%) não utilizaram nenhum método farmacológico considerado auxiliar da lactação. Entre as 62 mães que usaram sulpirida, 17 associaram outros fármacos como adjuvante na ejeção ou produção de leite: 15 fizeram uso de ocitocina em spray nasal e duas usaram outros fármacos por via oral (uma delas a metoclopramida e outra a domperidona). Nenhuma das pacientes incluídas fez uso isoladamente de um fármaco com efeito galactagogo que não a sulpirida (**Figura 1**).

Não houve diferença entre o volume de leite esgotado entre as mães que usaram somente sulpirida e as mães que usaram ocitocina ou outro medicamento galactagogo além da sulpirida

( $p=1.000$ ). Não foram relatados efeitos colaterais, nem nas mães nem nos recém-nascidos, que pudessem estar associados ao uso da sulpirida, durante o período investigado.

Trinta mães iniciaram o uso de sulpirida a partir de sete dias pós-parto. As características desse grupo estão descritas na Tabela 1.

Entre essas 30 mães, a mediana do volume diário de leite esgotado antes do uso de sulpirida (três dias anteriores ao uso do medicamento) foi de 34 mL (intervalo interquartil 18.3-71.7) e após a sulpirida (dias três, cinco e sete após início da terapia) foi de 54 mL (intervalo interquartil 28.8-89.9) ( $p=0.001$ ) (**Figura 2**), representando um aumento de 59%.

A média do número de esgotas realizadas diariamente no momento pré-sulpirida foi de  $2.13\pm 0.80$  vezes, e pós-sulpirida foi de  $2.02\pm 0.83$  vezes. Não houve diferença entre as médias dos dois períodos (antes ou após o uso da sulpirida):  $p=0.194$ .

Nas comparações intragrupo, houve aumento significativo no volume de leite esgotado mecanicamente somente no subgrupo que iniciou após 14 dias ( $p=0.002$ ). No subgrupo que iniciou entre 7 e 14 dias, a diferença não atingiu significância ( $p=0.117$ ), (Tabela 2). Na comparação entre os aumentos de volume dos dois subgrupos, não houve diferença estatisticamente significativa ( $p=0.158$ ).

Ainda nas 30 mães que iniciaram a sulpirida a partir de sete dias pós-parto, não houve diferença significativa no aumento do volume de leite extraído de forma mecânica entre as mães de gemelares ( $n=10$ ) e as mães de não gemelares ( $n=20$ ), ( $p=0.880$ ). Também não houve diferença estatisticamente significativa no volume de leite esgotado ao comparar as mães que utilizaram apenas um comprimido de sulpirida com aquelas que utilizaram dois ou mais comprimidos (Teste de Mann-Whitney;  $p=0.608$ ).

## DISCUSSÃO

Apesar de observarmos a prescrição frequente da sulpirida como galactagogo pelo corpo clínico da instituição avaliada, não encontramos relatos na literatura médica sobre o uso desta medicação por outros serviços materno-infantis brasileiros. Embora desde a década de 1980 a sulpirida tenha sido testada como galactagogo em mães de recém-nascidos a termo,<sup>19-22</sup> e existam trabalhos abordando o uso de outros galactagogos por mães de RNPT,<sup>23-25</sup> este é o primeiro a avaliar o uso da sulpirida como galactagogo para mães de RNPT de muito baixo peso. A prescrição de galactagogos costuma ser feita para mães de prematuros em que os procedimentos usuais de estímulo à lactação não são efetivos.<sup>12</sup> Mães de recém-nascidos a termo que utilizaram sulpirida tiveram significativo aumento de volume de leite nas primeiras semanas de puerpério com aumento concomitante do nível sérico de prolactina,<sup>12, 20, 22</sup> podendo permanecer elevado até o 90º dia pós-parto. Todavia, um ganho de peso significativo dos lactentes foi observado apenas nas duas primeiras semanas em vigência de sulpirida, o que leva a concluir que não haveria benefício no uso da medicação a longo prazo.<sup>26</sup> A partir dos dados obtidos em nossa amostra, observou-se um aumento significativo do volume de leite esgotado nas mães que iniciaram o uso de sulpirida a partir de sete dias pós-parto e, de forma mais evidente, naquelas que iniciaram após 14 dias pós-parto. É possível que as diferenças entre os grupos não tenham apresentado significância estatística em função do número reduzido de participantes ao avaliar os grupos separadamente. Quando avaliadas as diferenças no volume de leite esgotado entre estes dois grupos, o grupo que iniciou com sulpirida após 14 dias do pós-parto apresentou maior aumento do volume de leite esgotado, porém a diferença não foi significativa ( $p=0.158$ ). Nos primeiros dias de puerpério pode ocorrer um aumento fisiológico do volume de leite materno produzido,<sup>10, 27-30</sup> no entanto, buscamos evitar este fator de confusão ao avaliar as mães que iniciaram a farmacoterapia mais tardiamente, sendo as coletas realizadas

até três semanas pós-parto. Entre a terceira e a sexta semana pós-parto, o volume produzido pode, inclusive, diminuir nas mães que ainda mantêm a esgota.<sup>28-30</sup> Diante de uma tendência de aumento no volume coletado após o uso de sulpirida independentemente dos fatores citados, o efeito positivo observado parece ser mais atribuível ao uso do fármaco que a um efeito fisiológico. Em concordância com trabalhos anteriores, não encontramos benefício no uso concomitante de ocitocina sobre a produção de leite materno.<sup>21</sup>

Mesmo com o aumento observado, o volume médio de leite obtido pelas mães neste estudo ainda foi baixo, tanto antes como depois do uso de sulpirida. Uma possível justificativa seria a baixa frequência média de esgotas mecânicas realizadas pelas puérperas (apenas duas ao dia) em relação às recomendações de estudos publicados, que deveria ser aproximada ao número de vezes em que o recém-nascido deve ser alimentado no peito, de seis a oito vezes por dia.<sup>3, 27-29</sup> A principal estratégia para aumentar o volume do leite materno é o esvaziamento frequente e eficaz das mamas,<sup>5</sup> no entanto, puérperas de RNPT que moram em grandes cidades relatam ter como um dos principais obstáculos em relação à amamentação a dificuldade de locomoção até o hospital.<sup>4</sup> Entre soluções apresentadas na literatura, proporcionar às mães aparelhos de esgota mecânica para uso domiciliar individual, desobrigando-as de comparecer à instituição para cada coleta, seria uma possibilidade para otimizar a prática.<sup>5, 28, 30</sup> Entretanto, não foi possível incluir esta alternativa no estudo devido a restrições de segurança alimentar da instituição quanto ao uso de leite extraído em ambientes externos ao hospital.

Independentemente do período de início da administração da sulpirida, maiores doses desta não trouxeram benefício quanto ao volume de leite esgotado. A dose entre 50 e 150 mg diários foi a mesma usada pelos autores que investigaram ou citaram a sulpirida,<sup>14, 19-23</sup> com exceção de Barguño et al.<sup>26</sup> que utilizaram 300 mg diários nos primeiros quatro dias de terapia.

Não foram observados efeitos adversos possivelmente atribuídos à sulpirida em nenhuma das 62 puérperas de nossa amostra, nem em seus filhos, independentemente da dose

recebida. Este dado concorda com os de outros estudos que avaliaram efeitos colaterais do fármaco durante a lactação, raramente descritos, e sempre consistindo em reações menores: cefaleia, fadiga, mau-humor e tendência a ganhar peso.<sup>14, 15, 20</sup> Nenhum dos efeitos citados foram relatados no presente estudo.

Apesar de o volume de leite obtido pelas mães no presente estudo ainda ter sido baixo, mesmo após o início da sulpirida, na prática assistencial, estes recém-nascidos de muito baixo peso necessitam volumes pequenos de leite no primeiro mês de vida, portanto este pequeno aumento da produção de leite pode evitar a necessidade de uso de fórmulas para prematuros e, desta forma, prolongar os benefícios do aleitamento materno exclusivo. Portanto, mesmo que nem todas as participantes do estudo tenham sido beneficiadas com o efeito esperado, é possível que o uso da sulpirida seja benéfico para uso de forma individualizada para as necessidades de cada recém-nascido. O não relato de efeitos adversos reforça a sugestão de que o uso da medicação é seguro, conforme sugerido em outros estudos.

Este estudo teve como limitação a falta de um grupo controle para uma análise estatística mais consistente, uma vez que apenas seis lactantes não utilizaram galactagogos, das quais apenas duas tiveram produção baixa de leite e não utilizaram a medicação; as demais provavelmente não utilizaram a medicação por apresentar produção suficiente de leite.

Podemos concluir que os resultados sugerem um aumento discreto na produção de leite devido ao uso da sulpirida a partir de sete dias pós-parto, particularmente maior nas mães que iniciaram a sulpirida após 14 dias. Especulamos que este pequeno aumento possa ser relevante clinicamente para casos específicos, aumentando a possibilidade de prolongar o tempo de aleitamento materno exclusivo.

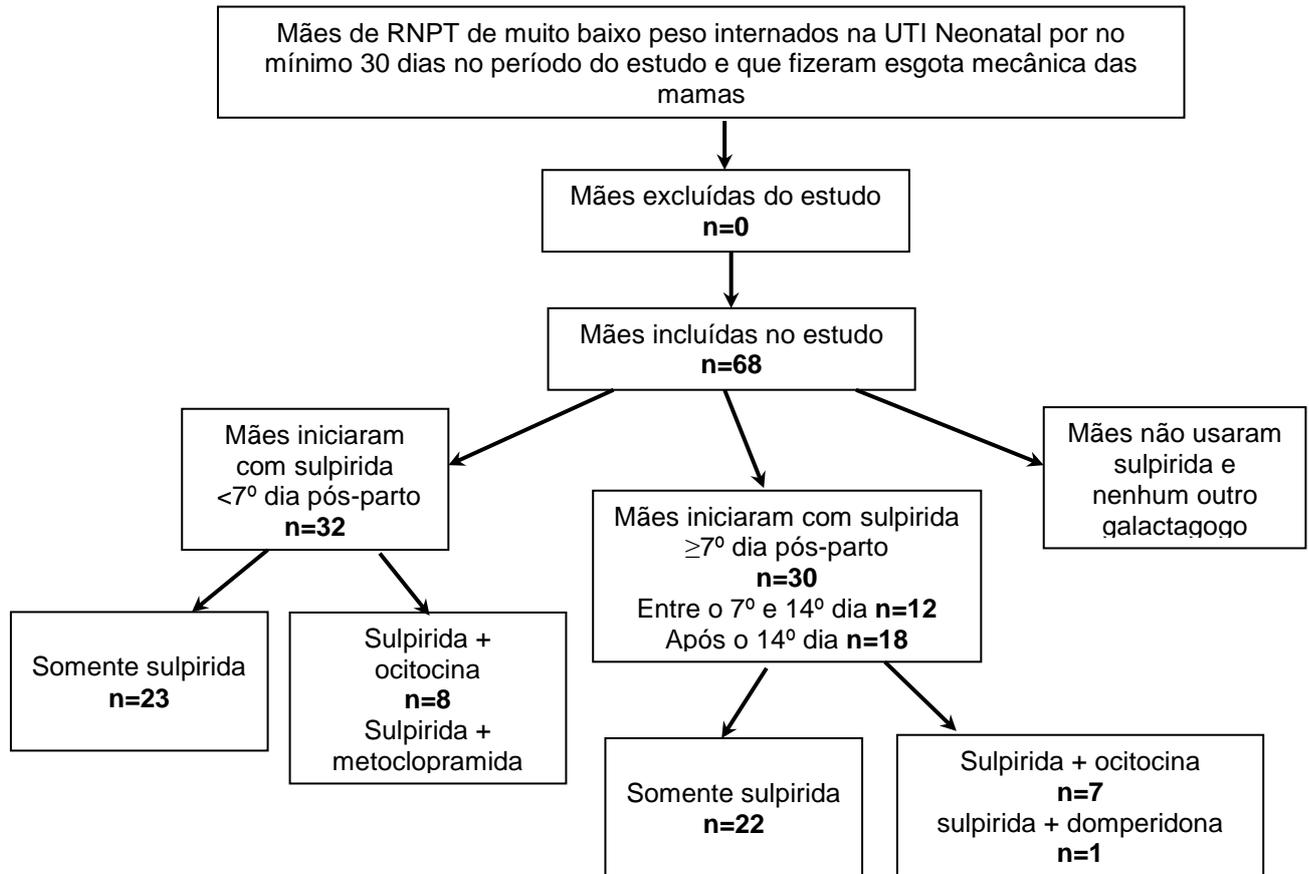
## REFERÊNCIAS

1. Anatolitou, F. Human milk benefits and breastfeeding. *J Pediatr Neonat Indiv Med*. 2012;1(1):11-8. <http://doi.org/10.7363/010113>
2. Meier PP, Johnson TJ, Patel AL, Rossman B. Evidence-based methods that promote human milk feeding of preterm infants: An expert review. *Clin Perinatol*. 2017;44(1):1-22. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.11.005>
3. Nascimento MBR, Issler H. Aleitamento materno em prematuros: manejo clínico hospitalar. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(5 supl.):s163-72. <https://doi.org/10.2223/1250>
4. Serra SOA, Scochi CGS. Dificuldades maternas no processo de aleitamento materno de prematuros em uma UTI neonatal. *Rev Latino-Am. Enfermagem (Ribeirão Preto)*. 2004;12(4):597-605.
5. Asztalos EV. Supporting mothers of very preterm infants and breast milk production: a review of the role of galactogogues. *Nutrients*. 2018;10(5): E600. <https://doi.org/10.3390/nu10050600>
6. Labiner-Wolfe J, Fein SB, Shealy KR, Wang C. Prevalence of Breast Milk Expression and Associated Factors. *Pediatrics*. 2008;122(supl. 2):63-8. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1315h>
7. Quisbert LJP, Calderón EZ. Extracción manual de leche materna para el mantenimiento de la lactancia. *Cuad Hosp Clín La Paz*. 2009;54(2):92-9.
8. Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG. Effect of education and lactation support on maternal decision to provide human milk for very-low-birth-weight infants. *Adv Exp Med Biol*. 2004;554:307-11. [https://doi.org/10.1007/978-1-4757-4242-8\\_28](https://doi.org/10.1007/978-1-4757-4242-8_28)
9. Rasmussen KM, Geraghty SR. The Quiet Revolution: Breastfeeding Transformed With the Use of Breast Pumps. *Am J Public Health*. 2011;101(8):1356-59. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2011.300136>
10. Spatz DL. Innovations in the provision of human milk and breastfeeding for infants requiring intensive care. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2012;41(1):138-43. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2011.01315.x>

11. Brotto LDA, Marinho NDB, Miranda IP et al. Uso de galactogogos no manejo da amamentação: revisão integrativa da literatura. *Rev Pesq Cuid Fundam Online (Rio de Janeiro)*. 2015;7(1):2169-80.
12. Chaves RG, Lamounier JA, Santiago LB, Vieira GO. Uso de galactogogos na prática clínica para o manejo do aleitamento materno. *Rev Méd Minas Gerais*. 2008;18(4, supl.1):146-53.
13. Mannion C, Mansell D. Breastfeeding self-efficacy and the use of prescription medication: a pilot study. *Obstet Gynecol Int*. 2012;2012:562704. <https://doi.org/10.1155/2012/562704>
14. Zuppa AA, Sindico P, Orchi C, Carducci C, Cardiello V, Romagnoli C. Safety and efficacy of galactogogues: substances that induce, maintain and increase breast milk production. *J Pharm Pharm Sci*. 2010;13(2):162-74. <https://doi.org/10.18433/J3DS3R>
15. Gabay MP. Galactogogues: Medications That Induce Lactation. *J Hum Lact*. 2002;18:274-9. <https://doi.org/10.1177/089033440201800311>
16. Anderson PO, Valdés V. A critical review of pharmaceutical galactogogues. *Breastfeed Med*. 2007;2(4):229-42. <https://doi.org/10.1089/bfm.2007.0013>
17. Donovan TJ, Buchanan K. Medications for increasing milk supply in mothers expressing breastmilk for their preterm hospitalized infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(3):CD005544. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005544.pub2>
18. Chaves RG; Lamounier JA, Cesar CC. Medicamentos e amamentação: atualização e revisão aplicadas à clínica materno-infantil. *Rev Paul Pediatr*. 2007;25(3):276-88. <https://doi.org/10.1590/S0103-05822007000300014>
19. Aono T, Aki T, Koike K, Kurachi K. Effect of sulpiride on poor puerperal lactation. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;143(8):927-32. [https://doi.org/10.1016/0002-9378\(82\)90476-8](https://doi.org/10.1016/0002-9378(82)90476-8)
20. Ylikorkala O, Kauppila A, Kivinen S, Viinikka L. Sulpiride improves inadequate lactation. *Br Med J*. 1982;285(6337):249-51. <https://doi.org/10.1136/bmj.285.6337.249>
21. Ylikorkala O, Kauppila A, Kivinen S, Viinikka L. Treatment of inadequate lactation with oral sulpiride and buccal oxytocin. *Obstet Gynecol*. 1984;63:57-60.

22. Polatti F. Sulpiride isomers and milk secretion in puerperium. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1982;9:144-7.
23. Mariani Neto C. Manual de aleitamento materno. São Paulo: Federação Brasileira das Associações da Ginecologia e Obstetrícia: FEBRASGO; 2015.
24. Campbell-Yeo ML, Allen AC, Joseph KS, Ledwidge PD, Caddell K, Allen VM, et al. Effect of domperidone on the composition of preterm human breast milk. *Pediatrics.* 2010;125(1):e107-14. <https://doi.org/10.1542/peds.2008-3441>
25. Silva OP, Knoppert DC, Angelini MM, Forret PA. Effect of domperidone on milk production in mothers of premature newborns: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CMAJ.* 2001;164(1):17-21.
26. Barguño JM, del Pozo E, Cruz M, Figueras J. Failure of maintained hyperprolactinemia to improve lactational performance in late puerperium. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988;66(4):876-9. <https://doi.org/10.1210/jcem-66-4-876>
27. Hill PD, Aldag JC, Chatterton RT. Effects of pumping style on milk production in mothers of non-nursing preterm infants. *J Human Lact.* 1999;15:209-16. <https://doi.org/10.1177/089033449901500310>
28. Hill PD, Aldag JC, Chatterton RT, Zinaman M. Comparison of milk output between mothers of preterm and term infants: The first 6 weeks after birth. *Journal of Human Lactation.* 2005;21(1):22-30. <https://doi.org/10.1177/0890334404272407>
29. De Carvalho M, Anderson DM, Giangreco A, Pittard WB 3rd. Frequency of milk expression and milk production by mothers of nonnursing premature neonates. *Am J Dis Child.* 1985;139(5):483-5.
30. Parker LA, Sullivan S, Krueger C, Kelechi T, Mueller M. Effect of early breast milk expression on milk volume and timing of lactogenesis stage II among mothers of very low birth weight infants: a pilot study. *J Perinatol.* 2012;32(3):205-9. <https://doi.org/10.1038/jp.2011.78>

## FIGURAS E TABELAS



**Figura 1** – Fluxograma da seleção e divisão dos grupos em estudo.

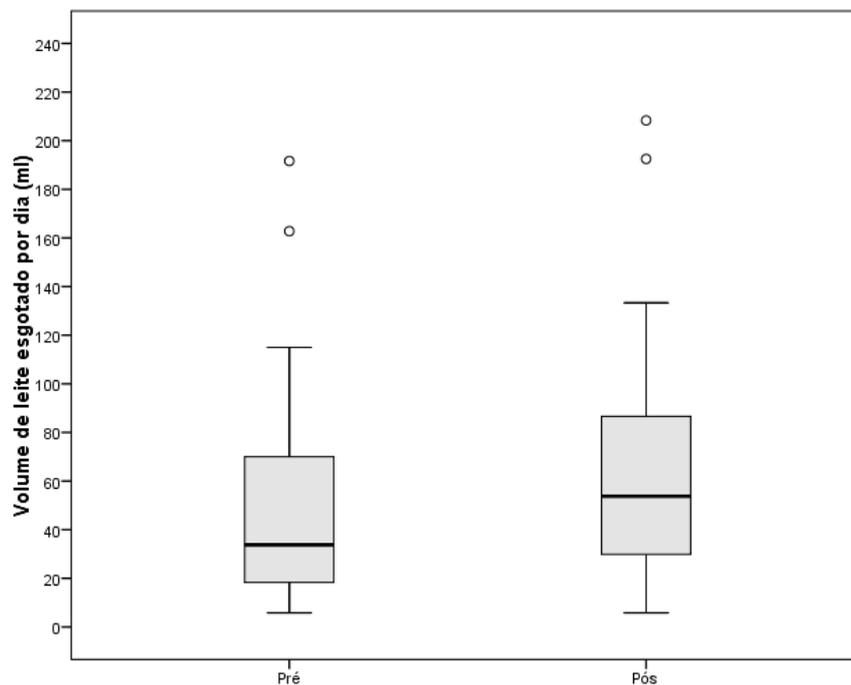
RNPT: recém-nascido pré-termo; UTI: unidade de tratamento intensivo

**Tabela 1** – Características das mães que iniciaram terapia com sulpirida a partir de sete dias pós-parto, e seus recém-nascidos prematuros de muito baixo peso que ficaram internados por no mínimo um mês na UTI Neonatal.

Característica	Iniciaram sulpirida ≥7 dias pós-parto
	n=30
Gestação gemelar – n (%)	10 (33,3)
Idade gestacional (semanas) – média ± DP	28,4 ± 3,1
Peso do recém-nascido (g) – média ± DP	1065 ± 312
Dias pós-parto ao início da medicação – mediana (P25 – P75)	16 (12 – 22)
Ocitocina spray nasal – n (%)	5 (16,7)
Outro galactagogo (domperidona) – n (%)	1 (3,3)

**Tabela 2** – Volume de leite materno esgotado por dia pré e pós uso de sulpirida, conforme o período de início da terapia.

Volume de leite esgotado por dia	7-14 dias (n=12)	>14 dias (n=18)	p
	Mediana (P25-P75)	Mediana (P25-P75)	
Pré-sulpirida	28,6 (10,9-61,1)	53,9 (18,3-77,9)	0,249
Pós-sulpirida	42,5 (23,3-76,3)	66 (29,3-118,1)	0,134
Diferença entre pré e pós	4,3 (-2,67-18,9)	16,8 (1,75-36,0)	0,158
P	0,117	0,002	



**Figura 2** – Volume diário de leite extraído de forma mecânica antes do início do uso de sulpirida (Pré) e posteriormente ao uso da sulpirida (Pós) pelas nutrízes que iniciaram com sulpirida após o sexto dia pós-parto (n=30). Teste de Wilcoxon; p=0,001

Fonte: Dados do estudo.