

Medicamentos na amamentação: quais as evidências?

Medications in breastfeeding: what evidence is there?

Michele Raminelli¹
Siomara Regina Hahn¹

Abstract *Breastfeeding plays a fundamental role in the benefits for the health of the newborn child and the nursing mother. The use of medications during breastfeeding is a relevant issue, by virtue of the frequent need for pharmacological treatment in the postpartum period. The scope of this article was to conduct a review of the literature regarding the efficacy and safety of medications used during the breastfeeding period. A search was conducted in the PubMed (National Library of Medicine), ScienceDirect and Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) databases for articles published in Portuguese, English and Spanish in the period from 1981 to 2016. This review discusses the risk of the use of medications during lactation and the effects that they may have on the breastfed infant. Few medications are contraindicated and others require care due the risk of adverse effects on breastfed infants or in the suppression of breast milk volume. Therefore, the dissemination of updated information for the health professional to adequately assess the risks and the benefits of the use of medications during breastfeeding is of vital importance, thereby contributing to avoid early weaning.*

Key words *Medications, lactation, toxicity*

Resumo *A amamentação desempenha um papel fundamental nos benefícios para a saúde do recém-nascido e da nutriz. O uso de fármacos durante a amamentação é um tema relevante, visto a frequente necessidade de tratamento farmacológico no período pós-parto. O presente artigo teve como objetivo realizar revisão bibliográfica sobre a eficácia e a segurança dos medicamentos utilizados durante o período de amamentação. Foram consultadas as bases de dados PubMed (National Library of Medicine), Science Direct e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, em artigos publicados no período de 1981-2016. Esta revisão discute o risco do uso de medicamentos na lactação e os efeitos que podem causar no lactente. Poucos fármacos são contraindicados e outros requerem cuidados devido ao risco de efeitos adversos em lactentes ou ainda na supressão do volume de leite materno. Portanto, a divulgação de informações atualizadas para o profissional de saúde avaliar adequadamente os riscos e os benefícios do uso de fármacos durante a amamentação é de vital importância e, dessa forma, contribui para evitar o desmame precoce.*

Palavras-chave *Medicamentos, Lactação, Toxicidade*

¹ Curso de Farmácia,
Universidade de Passo
Fundo, Br 285 Km 171
Campus I, São José.
99052-900 Passo Fundo RS
Brasil. michele_raminelli@
hotmail.com

Introdução

A amamentação é uma forma inigualável de proporcionar a nutrição ideal para o desenvolvimento e crescimento saudável dos recém-nascidos. A Organização Mundial da Saúde recomenda a amamentação exclusiva nos primeiros 6 meses de vida e sua continuidade junto com a alimentação complementar até os 2 anos de idade ou mais¹.

O desenvolvimento da amamentação a um nível praticamente mundial poderia evitar 20.000 mortes anuais por câncer de mama em mulheres, além de 823.000 mortes anuais de crianças menores de 5 anos. Em países de baixa e média renda, somente 37% das crianças com menos de 6 meses de idade são amamentadas exclusivamente com leite materno².

Em situações em que a nutriz está em processo de terapia farmacológica deve-se equilibrar os benefícios para criança e a mãe contra o risco potencial de exposição ao fármaco para a criança³. Muitas mulheres são aconselhadas a interromper a amamentação em virtude do uso de algum medicamento, em razão de preocupações relacionadas a efeitos adversos em seus filhos⁴.

Essas recomendações geralmente não são baseadas em evidências, pois muitas informações não se encontram disponíveis quanto à extensão da excreção do fármaco no leite humano, e para outros fármacos, a informação é limitada aos dados de estudos com animais, que podem não se correlacionar com a experiência humana. Além disso, nem todos os fármacos são excretados no leite materno em quantidades clinicamente significativas⁵.

Embora a maioria dos medicamentos sejam considerados compatíveis com a amamentação, os casos de toxicidade infantil existem, sugerindo avaliação de risco caso a caso antes que a nutriz inicie a amamentação ou terapia medicamentosa⁶.

Torna-se fundamental, portanto, a constante atualização sobre a segurança dos fármacos utilizados na amamentação como instrumento de apoio à prática clínica. Desta forma, o presente artigo teve como objetivo realizar revisão bibliográfica sobre as evidências de eficácia e segurança dos medicamentos utilizados durante o período de amamentação.

Métodos

O presente estudo trata-se de uma revisão da literatura realizada a partir de buscas nas bases de dados PubMed (National Library of Medi-

ne), Science Direct e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola, utilizando os descritores “medicamentos”, “drogas”, “amamentação”, “leite materno” e “lactação” em artigos publicados no período de 1981-2016. Os artigos não foram limitados quanto ao seu delineamento. Foram incluídos 80 artigos na revisão final e 13 publicações encontradas em livros e sites específicos sobre o tema. Dos artigos incluídos 75 foram na base de dados Pubmed, 3 na Science Direct e 2 na BVS.

Os estudos selecionados foram aqueles com dados relevantes sobre a excreção de fármacos no leite materno e seus possíveis efeitos no lactente. Outras referências importantes encontradas em livros foram incluídas, a fim de fornecer subsídios para a realização deste artigo. Também foram coletados dados disponíveis sobre o uso de fármacos durante a amamentação na versão eletrônica do livro “Medications and Mother’s Milk” de Hale e Rowe⁷ e no banco de dados LactMed⁸ (U.S. National Library of Medicine, 2016) disponível em <http://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>. As etapas de inclusão e exclusão dos estudos estão demonstradas conforme Figura 1.

Resultados e discussão

O uso de medicamentos e amamentação

Alguns fatores contribuem para que a nutriz opte por não amamentar, entre eles fatores psi-

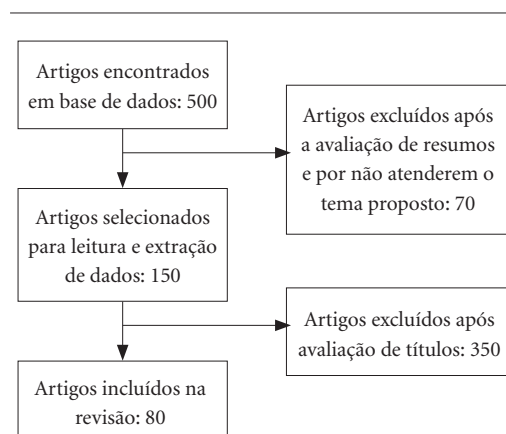


Figura 1. Fluxograma de tratamento para as etapas de inclusão e exclusão dos estudos.

cológicos, leite materno insuficiente, retorno ao trabalho, estilo de vida e, principalmente, a insegurança quanto à nutrição e peso da criança, bem como se o uso de medicamentos pode afetar negativamente a criança amamentada.

O uso de medicamentos durante a lactação é uma prática frequente⁹, pois muitas vezes há a necessidade de tratamento no período pós-parto para combater problemas de saúde frequentes nesse período como mastite, infecções e até mesmo transtornos depressivos¹⁰.

Em Caucaia-Ceará, Brasil, estudo quantitativo, com 132 nutrizes de uma unidade básica de saúde registrou que 80% das nutrizes usaram medicamentos ao longo da amamentação e 58,3% relataram não ter recebido orientações¹¹. Estudo transversal, quantitativo e descritivo realizado com 100 nutrizes no Hospital Municipal de Duque de Caxias-RJ, demonstrou que 78% faziam uso de algum tipo de medicamento. Das nutrizes em terapia medicamentosa, 76,92% tiveram orientação durante o tratamento, e todos os medicamentos prescritos foram compatíveis com a amamentação¹².

Acredita-se que o uso de medicamentos pelas nutrizes é um dos fatores responsáveis pela interrupção precoce do aleitamento materno¹³. No estudo longitudinal de Odom et al.¹⁴ realizado com 1177 mães de idade igual ou superior a 18 anos, os achados demonstraram que aproximadamente 60% das que pararam de amamentar não realizaram o tempo de aleitamento preconizado, sendo que a doença ou a necessidade de utilizar medicamento foi um dos fatores de não cumprir o tempo de amamentação desejado. Em estudo retrospectivo, Olang et al.¹⁵ observaram que 10% das nutrizes citaram o uso de medicamentos ou doença materna entre as razões para descontinuar a amamentação após os 6 meses de idade do lactente.

Aleitamento materno e seus efeitos na mãe e no lactente

O leite materno é considerado a nutrição ideal para os recém-nascidos por apresentar uma ampla gama de compostos bioativos e nutrientes essenciais¹⁶, assim como outras substâncias entre elas hormônios, fatores de crescimento, oligossacarídeos e compostos relacionados ao sistema imunológico, que desempenham um papel importante nos benefícios sobre a criança associados com a amamentação¹⁷.

Na última década, houve uma evolução significativa dos índices de aleitamento materno no

Brasil. Em pesquisa de corte transversal realizada para apresentar os indicadores de aleitamento materno (AM), denominada de II Pesquisa de Prevalência de Aleitamento Materno nas Capitais Brasileiras e Distrito Federal, observou-se que a prevalência do aleitamento materno exclusivo foi de 41% em crianças menores de 6 meses, sendo que a Região Norte foi a que apresentou maior prevalência (45,9%) e a Região Nordeste apresentou a pior situação (37,0%). Já para as crianças de 9 a 12 meses a prevalência do aleitamento materno foi de 58,7%, sendo que a Região Norte apresentou melhor situação (76,9%) e a Região Sul apresentou a pior situação (49,5%)¹⁸.

Na primeira hora do nascimento é fornecido o leite materno para a criança, denominado como primeiro leite ou colostro¹⁹. Este é produzido de 0 a 3 dias após o parto e é rico em carboidratos, proteínas e anticorpos que auxiliam o recém-nascido a se manter saudável, além de atuar como um laxante para o lactente²⁰. Aos 7 e 10 dias após o parto, a mãe começa a produzir o denominado leite maduro, que é composto de grande parte de água, sendo essencial para manter a hidratação do lactente²¹.

Os benefícios da amamentação a curto e longo prazo são documentados. O leite materno favorece o desenvolvimento sensorial e cognitivo, e protege a criança contra doenças crônicas e infecciosas, especialmente infecções respiratórias e diarreia¹. Práticas adequadas de amamentação podem prevenir 57% das internações por infecções respiratórias e 72% por diarreia².

Evidências científicas referem que a amamentação protege contra otite média em crianças até os dois anos de idade²², rinite alérgica em crianças menores de 5 anos²³ e promove a diminuição do risco de mal oclusões dentárias²⁴. Estudo de revisão demonstrou que crianças amamentadas após os 12 meses de idade foram associadas com um risco aumentado de cáries dentárias, no entanto, não há associação entre a amamentação até 12 meses de idade com um risco aumentado de cáries²⁵.

Em relação aos efeitos de longo prazo em crianças, evidências demonstram que a amamentação foi associada com uma redução de 13% do excesso de peso ou obesidade e pode reduzir as chances de diabetes tipo 2²⁶. De acordo com Horta et al.²⁷ a duração do aleitamento materno está associado com melhor desempenho em testes de inteligência. Em um estudo de coorte prospectivo realizado no Brasil, incluindo 30 anos de seguimento, demonstrou que os resultados ajustados de escores de inteligência foram significati-

vamente maiores nos exclusivamente amamentados durante 12 meses ou mais²⁸.

Além disso, a amamentação é benéfica para a saúde materna. Há fortes evidências de que o aleitamento por períodos maiores resulta em reduções significativas no risco de desenvolver câncer de mama²⁹, além de promover o aumento do intervalo dos nascimentos e proteger contra o câncer de ovário e diabetes tipo 2².

Para Chowdhury et al.³⁰, o aleitamento materno exclusivo e predominante durante os seis meses após o parto foram evidenciados com o aumento da duração da amenorréia lactacional.

A amamentação e a utilização de fármacos

A transferência de fármacos para o leite materno pode ser maior durante os primeiros dias de lactação, denominada fase colostrada³¹, pois existem grandes espaços entre as células alveolares, permitindo maior acesso à maioria dos fármacos³². Porém, devido ao volume limitado de colostro, doses mínimas são transferidas para o lactente durante esta fase³¹. Logo após a primeira semana, as células alveolares crescem, e consequentemente os espaços intracelulares são fechados, limitando assim a transferência dos fármacos no leite materno³².

Para que o profissional de saúde oriente à nutriz quanto à utilização de medicamentos, fatores relacionados com o fármaco, o lactente e a mãe devem ser considerados na avaliação dos riscos e benefícios do fármaco durante o aleitamento materno⁵.

A concentração do fármaco no plasma materno é um dos fatores mais importantes que deve ser considerado na exposição do lactente ao medicamento³³.

No Quadro 1 estão representadas as características farmacocinéticas que influenciam na transferência de um fármaco para o leite materno.

Aspectos importantes como altos níveis do fármaco no leite materno, alta toxicidade, saúde infantil, tratamento medicamentoso a longo prazo e a idade da criança, devem ser considerados em relação ao aumento do risco de efeitos adversos em lactentes³⁴.

Para avaliar o risco de eventos adversos na lactação após a ingestão materna de medicamentos, lactentes podem ser classificados como alto risco (recém-nascidos, prematuros ou com condições médicas agudas ou crônicas, como insuficiência renal), risco moderado (2 semanas- 6 meses) ou baixo risco (6-18 meses)³¹.

Durante o período neonatal o sistema metabólico é imaturo, ocasionando meia-vida mais longa dos fármacos, o que pode justificar a maior frequência de reações adversas a medicamentos em recém-nascidos³⁵. Além disso, lactentes recebem a dose mais elevada de um fármaco no leite materno em relação ao seu peso corporal no primeiro mês de vida³⁶.

Uma revisão sobre reações adversas de medicamentos em lactentes constatou que 79% das reações ocorreram nos 2 primeiros meses de vida³⁷. Soussan et al.³⁵ realizaram um estudo descritivo utilizando informações do banco de dados do Sistema de Farmacovigilância Francesa durante um período de 25,5 anos. Os resultados apontam que foram notificadas 276 reações adversas em 174 crianças amamentadas, sendo que as reações adversas mais frequentes foram neurológica (28,6%) e gastrointestinal (20,3%), e pelo menos dois terços dos casos notificados foram em recém-nascidos.

A duração do tratamento medicamentoso (curto ou a longo prazo), o tempo de exposição ao fármaco, o risco da mãe não receber o medicamento, a gravidade da condição a ser tratada são considerações importantes para serem avaliadas durante a amamentação⁵.

O volume de leite e o teor de gordura também devem ser avaliados. A concentração do fármaco no leite materno encontra-se mais elevada no início da manhã, pois o volume de leite é maior nesse período, entretanto o teor de gordura é maior no final da manhã²¹. Para diminuir a exposição do lactente ao fármaco, as nutrizes são orientadas a amamentar primeiro e após fazer uso do medicamento na menor dose terapêutica possível e com intervalos mais espaçados, assim o pico sérico do fármaco ocorrerá em período em que o lactente não está sendo amamentado³⁸. Porém, este princípio não deve ser aplicado para medicamentos com meia-vida longa, como o diazepam. Portanto, deve ser realizada uma avaliação criteriosa em relação à real necessidade da utilização do medicamento em nutrizes, para evitar os potenciais efeitos tóxicos dos fármacos para o lactente³⁹.

Para o fármaco atingir uma determinada concentração no plasma, ele deve ser absorvido sistemicamente na nutriz. Medicamentos administrados via oral ou injetáveis são frequentemente encontrados no leite. Já fármacos que são inalados ou administrados topicamente, como pomadas, cremes, colírios, sprays nasais, medicamentos inalatórios, não atingem níveis plasmáticos significativos, não sendo detectados em

Quadro 1. Fatores que determinam a passagem de fármacos para o leite materno.

Parâmetros farmacocinéticos	Referência
Gradiente de concentração: A passagem da maioria dos fármacos para o leite materno ocorre através de difusão passiva seguindo um gradiente de concentração, ou seja, altos níveis séricos consequentemente tendem a produzir altos níveis do fármaco no leite.	Hotham e Hotham 2015 ³⁹ Nordeng et al., 2012 ³⁴ Berlin e Briggs 2005 ⁴⁰
Peso molecular: Fármacos com baixo peso molecular atravessam facilmente o leite através dos pequenos poros nas paredes das células do epitélio mamário. Fármacos com peso molecular elevado (maior que 800 daltons) como a insulina, a heparina e o interferon, dificilmente passam para o leite materno.	Nice e Luo 2012 ²¹ Hotham e Hotham 2015 ³⁹
Volume de distribuição: Parâmetro utilizado para quantificar a distribuição de um medicamento no organismo. Fármacos que possuem elevado volume de distribuição, como por exemplo a sertralina, podem ingressar em diferentes compartimentos do corpo e resultar em uma menor concentração plasmática materna, e consequentemente em uma menor concentração no leite. Dessa forma, medicamentos que possuem um volume de distribuição entre 1 e 20L/kg são compatíveis com a amamentação.	Nice e Luo 2012 ²¹ Hotham e Hotham 2015 ³⁹
Grau de ionização: As características ácido/ base de um fármaco são essenciais. O leite materno é mais ácido (pH 7,1) do que o plasma (pH 7,4). Fármacos que são bases fracas, como por exemplo o propranolol (beta-bloqueador), permanecem na forma ionizada no leite materno, favorecendo sua maior concentração.	Berlin e Briggs 2005 ⁴⁰ Nice e Luo 2012 ²¹
Ligação à proteínas: Quanto maior a ligação à proteínas do plasma materno, menor quantidade de fármaco transfere-se para o leite, reduzindo à exposição do lactente ao medicamento. Um fármaco com ligação maior que 80% às proteínas plasmáticas é considerado ideal para ser utilizado durante a amamentação. O ibuprofeno é um fármaco com uma capacidade elevada de ligação às proteínas (99%).	Davanzo et al., 2013 ⁴¹ Nice e Luo 2012 ²¹ Rainsford 2009 ⁴²
Biodisponibilidade oral: É um dos principais parâmetros farmacocinéticos. Descreve a fração de uma dose de uma droga administrada por via oral que atinge a circulação sistêmica. Um fármaco com baixa biodisponibilidade oral é compatível com a amamentação e o risco de efeitos adversos pode ser menor, pois a absorção pela circulação sistêmica do lactente através do intestino é baixa.	Davanzo et al., 2013 ⁴¹ Bertino et al., 2012 ⁴³
Meia-vida: Fármacos com menores meias-vidas diminuem a exposição do lactente às drogas no leite materno. Se o tempo de meia-vida é maior que 12 a 24 horas, o fármaco tende a permanecer no plasma materno por mais tempo, e por conseguinte, poderá acumular-se no leite materno. Somente após 5 meias-vidas, quase todo fármaco (97%) é excretado.	Nice e Luo 2012 ²¹ Davanzo et al., 2013 ⁴¹
Lipossolubilidade: Fármacos que são lipossolúveis tendem a penetrar no leite em concentrações mais elevadas, em especial os que são ativos no sistema nervoso central.	Hale 2016 ³² Burkey e Holmes 2013 ³³

quaisquer concentrações significativas no leite materno³⁴.

Métodos de estimativa de exposição ao fármaco

A quantificação da exposição do lactente aos fármacos via leite materno torna-se uma ferramenta útil na prática clínica para a determinação da segurança do uso de fármacos durante a lactação⁹.

Um dos parâmetros utilizados para estimar a transferência do fármaco no leite materno segundo Davanzo et al.⁴¹ é a razão leite/plasma. Está relacionada entre a concentração do fármaco

no leite materno dividido pela sua concentração no plasma materno:

$$\text{Razão leite/plasma: } \frac{\text{Concentração do fármaco no leite}}{\text{Concentração do fármaco no plasma}}$$

Essa razão pode ser estimada a partir das medições do fármaco no leite e no plasma após uma única dose do medicamento administrada ou da área sob a curva calculada das medições do fármaco no leite e no plasma em um intervalo de tempo⁴⁴.

Se a razão leite/plasma for superior a 1,0 demonstra que o fármaco pode estar em concentrações elevadas no leite materno⁴¹, porém essa informação pode ser clinicamente irrelevante se

a quantidade de fármaco que o lactente ingeriu por unidade de tempo for muito mais baixa do que a necessária para fins terapêuticos, assim o nível de exposição pode ser considerado baixo, independentemente da razão leite/plasma⁴⁵.

Outros parâmetros utilizados são a dose teórica e a dose relativa do lactente. A dose teórica do lactente pode ser calculada multiplicando-se a concentração do fármaco no leite materno com o volume de leite que o lactente ingere (fórmula 1)³⁴. O volume de leite ingerido é variável, pois depende da idade da criança e se a alimentação é exclusiva com leite materno³¹. Estima-se que o lactente amamentado exclusivamente com leite materno consuma 150 mL/kg/dia³⁹.

Fórmula 1: Dose teórica do lactente (em mg/dia) = concentração do fármaco no leite materno (em mg/L) x 0,15 L/ kg/ dia x peso corporal da criança (em Kg)

A concentração do fármaco no leite pode ser calculada pela concentração máxima (C_{máx}) observada de fármaco no leite durante um intervalo de tempo ou pela concentração média do fármaco no leite (C_{av}) medida ao longo de um intervalo de dose a partir da fórmula $AUC_{0-\tau}/\tau$, onde τ = duração do intervalo de dose em horas⁴⁴.

A dose relativa do lactente (do inglês Relative Infant Dose- RID) fornece um método padronizado que estima a porcentagem da quantidade de dose materna recebida pelo lactente. Pode ser calculada através da fórmula 2^{21,31,34}:

Fórmula 2: Dose relativa do lactente (%) = dose do lactente (mg/kg/dia)/dose materna (mg/kg/dia) x 100

A transferência do fármaco para o leite materno é considerada mínima quando RID < 2% e alta quando RID > 10%³⁴. Quando a dose relativa do lactente é inferior à 10% da dose materna o fármaco é considerado seguro durante a amamentação²¹. Dessa forma, torna-se fundamental que cada situação seja avaliada de acordo com a toxicidade do medicamento³¹, e com as características individuais da nutriz e do lactente.

Classificação dos fármacos para uso durante a lactação

Segundo Hale e Rowe⁷ os medicamentos são classificados em categorias de risco na lactação:

- *Nível L1*: Fármacos seguros ao mais alto nível. Foram administrados em um número grande de nutrizas sem qualquer aumento de efeitos adversos observados no lactente.

- *Nível L2*: Fármacos considerados seguros. Foram estudados em número limitado de nutrizas sem aumento de efeitos adversos no lactente.

- *Nível L3*: Fármacos moderadamente seguros. Não há estudos controlados em nutrizas e o risco de efeitos adversos no lactente é possível. Estes fármacos devem ser administrados somente se o benefício justificar o risco potencial para o lactente.

- *Nível L4*: Fármacos possivelmente perigosos. Há evidência positiva de risco para o lactente ou na produção de leite materno. No entanto, os benefícios do uso destes fármacos podem ser admissíveis apesar do risco para o lactente, em situações em que o fármaco é necessário como em casos de risco de vida ou doença grave.

- *Nível L5*: Fármacos que possuem um elevado risco de causar danos significativos no lactente. Uso contraindicado em nutrizas.

Na Tabela 1 estão apresentadas as classes farmacológicas que podem ser comumente utilizadas durante a amamentação e a segurança do uso desses fármacos.

Anti-hipertensivos

A hipertensão é uma das doenças de preocupação de saúde pública mundial e que apresenta alta e crescente prevalência⁴⁶. Na literatura, as classes terapêuticas mais comuns de fármacos anti-hipertensivos são: beta-bloqueadores, bloqueadores dos canais de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e diuréticos, conforme Tabela 2. A maioria dos fármacos pertencentes a estas classes são apropriados para o uso durante a amamentação. Porém, quando se utiliza os beta-bloqueadores recomenda-se a monitorização do lactente quanto aos efeitos de bradicardia, hipotensão e letargia³¹.

Corticosteroides

A maioria dos corticosteroides é excretada no leite materno em pequenas quantidades⁷. Em um grupo de seis nutrizas que receberam tratamento com prednisolona em doses de 10 a 80mg/dia, as concentrações no leite foram de 5% a 25% dos níveis séricos maternos. A exposição do lactente ao fármaco foi mínima e o aleitamento materno foi considerado seguro em doses de 20mg de prednisolona, administradas uma ou duas vezes ao dia. Em doses mais elevadas, a exposição pode ser minimizada evitando-se a amamentação durante as primeiras 4 horas após a administração do fármaco⁴⁷. Dessa forma, em doses pequenas, a maio-

Tabela 1. Recomendações sobre o uso de fármacos durante a amamentação.

Classe farmacológica/ Medicamento	RID (%)	Grau de risco do uso ⁷	Avaliação do risco na lactação			Lactmed 2016 ⁸ (incluindo reações adversas no lactente)	Recomendação
			Estudos				
			N	Autor/ Ano			
Antibióticos							
Amoxicilina+ Clavulanato	0.9	L1	67	Benyamini et al., 2005 ⁴⁸	Monitorar o lactente para reações como agitação, diarreia e erupções cutâneas que ocorrem eventualmente.	Seguro	
Azitromicina	5.9	L2	20	Salman et al., 2016 ⁴⁹	Monitorar o lactente quanto à possíveis efeitos como alterações na flora gastrointestinal (diarreia) e candidíase.	Seguro	
Ciprofloxacino	2.1- 6.34	L3	10	Giamarellou et al., 1989 ⁵⁰	Possíveis efeitos no lactente sobre a flora gastrointestinal (diarreia) e candidíase. Deve-se evitar a amamentação durante 3 a 4 horas após a dose de ciprofloxacino para diminuir a exposição do lactente ao fármaco no leite materno.	Moderadamente seguro	
Cefalexina	0.5- 1.5	L1	6	Kafetzis et al., 1981 ⁵¹	Foram relatados com a administração de cefalexina alterações na flora gastrointestinal, resultando em diarreia ou aftas no lactente.	Seguro	
Antinflamatórios não- esteróides							
Diclofenaco	ND	L2	30	Hirose et al., 1996 ⁵²	Não há relatos de reações adversas nos lactentes, apenas um lactente desenvolveu urticária no 15 ^o dia de vida, porém a criança tinha recebido 7 dias antes a vacinação contra hepatite B, o que pode ter causado a reação.	Seguro	
Naproxeno	3.3	L3	60	Sammour et al., 2011 ⁵³	Efeitos adversos em crianças amamentadas são incomuns. Devido à meia-vida longa do naproxeno, foi relatada reação adversa grave em recém-nascido. Sangramento prolongado, trombocitopenia e anemia aguda foi relatado em lactente aos 7 dias de idade. Dois casos relatados de sonolência e um caso de vômito em lactentes.	Moderadamente seguro	
Ibuprofeno	0.1-0.7	L1	13	Rigourd et al., 2014 ⁵⁴	Não foram reportados efeitos adversos em lactentes, devido aos níveis extremamente baixos de ibuprofeno no leite materno.	Seguro	
Celecoxibe	0.3-0.7	L2	6	Gardiner et al., 2006 ⁵⁵	Não foram reportados efeitos adversos em lactentes, devido aos baixos níveis de celecoxibe no leite materno.	Seguro	
Analgésicos							
Ácido acetilsalicílico (AAS)	2.5-10.8	L2	6	Jamali e Keshavarz 1981 ⁵⁶	Foram reportados efeitos adversos, tais como acidose metabólica em um lactente aos 16 dias de idade; trombocitopenia, febre, anorexia e petéquias em lactente aos 5 meses de idade.	Seguro	
Dipirona	1.2- 3	L4	8	Zylber-Katz et al., 1986 ⁵⁷	Pode causar reações adversas, tais como a agranulocitose e foi reportado um caso de episódios de cianose em lactente aos 42 dias de idade. Após a administração de uma dose de dipirona, o fármaco e seus metabólitos são eliminados do leite materno durante 48 horas.	Possivelmente perigoso	
Paracetamol	8.8- 24.2*	L1	4	Notarianni et al., 1987 ⁵⁸	Efeitos adversos em recém-nascidos são raros. Foi reportado uma erupção cutânea maculopapular no tronco superior e na face em um lactente aos 2 meses de idade.	Seguro	
Tramadol	2.86	L3	75	Ilett et al., 2008 ⁵⁹	Monitorar o lactente para aumento da sonolência, dificuldades respiratórias ou fraqueza e dificuldade de amamentação.	Moderadamente seguro	

continua

Tabela 1. Recomendações sobre o uso de fármacos durante a amamentação.

Avaliação do risco na lactação						
Classe farmacológica/ Medicamento	RID (%)	Grau de risco do uso ⁷	Estudos		Lactmed 2016 ⁸ (incluindo reações adversas no lactente)	Recomendação
			N	Autor/ Ano		
Codeína	0.6-8.1	L4	238	Kelly et al., 2013 ⁶⁰	Pode causar no lactente aumento da sonolência, dificuldades respiratórias ou fraqueza, dificuldade de amamentação, depressão do sistema nervoso central e até mesmo a morte.	Possivelmente perigoso
Antidepressivos						
Fluoxetina	1.6- 14.6	L2	11	Epperson et al., 2003 ⁶¹	Monitorar o lactente para efeitos adversos, tais como cólicas, pieguice, sedação e ganho de peso adequado.	Seguro
Paroxetina	1.2-2.8	L2	27	Merlob et al., 2004 ⁶²	Efeitos adversos foram relatados em um lactente, tais como agitação e dificuldade na alimentação. Em nutrizes em uso de paroxetina durante o terceiro trimestre de gravidez e que amamentaram seus filhos, relataram efeitos adversos incluindo estado de alerta, constipação, sonolência e irritabilidade. Monitorar o lactente em relação ao ganho de peso adequado.	Seguro
Sertralina	0.4-2.2	L1	26	Stowe et al., 2003 ⁶³	Mioclonia neonatal benigna do sono ocorreu em um lactente de 4 meses de idade e agitação foi reportado em um lactente. Hipertermia, distúrbios da regulação do tônus muscular e choro estridente foram relatados em lactente prematuro. Monitorar o recém-nascido em relação à sedação, ganho de peso adequado e dificuldades de alimentação.	Seguro
Escitalopram	5.2-7.9	L2	8	Rampono et al., 2006 ⁶⁴	Monitorar o lactente para sonolência, especialmente nos mais jovens, quando se utiliza combinações de fármacos psicotrópicos e lactentes alimentados exclusivamente com leite materno. Foram relatados efeitos adversos tais como irritabilidade, vômito e febre em lactente aos 4 meses de idade.	Seguro
Amitriptilina	1.9-2.8	L2	1	Brixen-Rasmussen, et al., 1982 ⁶⁵	Não foram relatados efeitos adversos imediatos, pois os níveis de amitriptilina e seus metabólitos no leite materno são baixos.	Seguro
Antifúngicos						
Cetoconazol	0.3	L2	1	Moretti et al., 1995 ⁶⁶	Para diminuir a exposição do lactente ao cetoconazol, recomenda-se evitar a amamentação a partir de 2 a 5 horas após a administração da dose. Nenhum efeito adverso foi relatado.	Seguro
Fluconazol	16.4-21.5 ⁺	L2	96	Moorhead et al., 2011 ⁶⁷	Foram reportados efeitos adversos possivelmente causados por fluconazol em lactentes, tais como bochechas coradas, desconforto gastrointestinal e fezes mucosas.	Seguro
Ansiolíticos						
Alprazolam	8.5	L3	8	Oo et al., 1995 ⁶⁸	Foram reportados efeitos adversos em recém-nascidos, incluindo aumento da irritabilidade, sonolência e sedação.	Moderadamente seguro
Diazepam	0.88-7.14	L3	1	Dusci et al., 1990 ⁶⁹	Efeito sedativo e sonolência foram reportados em lactentes. Perda de peso, letargia e efeito sedativo ocorreu em lactente com 8 dias de idade.	Moderadamente seguro

continua

Tabela 1. Recomendações sobre o uso de fármacos durante a amamentação.

Avaliação do risco na lactação						
Classe farmacológica/ Medicamento	RID (%)	Grau de risco do uso ⁷	Estudos		Lactmed 2016 ⁸ (incluindo reações adversas no lactente)	Recomendação
			N	Autor/ Ano		
Clonazepam	2.8	L3	1	Söderman e Matheson 1988 ⁷⁰	Monitorar o lactente para sonolência, ganho de peso adequado, desenvolvimento, especialmente nos mais jovens, quando se utiliza combinações de fármacos psicotrópicos e lactentes alimentados exclusivamente com leite materno.	Moderadamente seguro
Anti-histamínicos						
Loratadina	0.3- 1.2	L1	6	Hilbert et al., 1988 ⁷¹	Sedação menor foi reportado em 2 lactentes.	Seguro
Fexofenadina	0.5- 0.7	L2	4	Lucas et al., 1995 ⁷²	3 nutrizes relataram irritabilidade em seus lactentes.	Seguro

RID – Dose relativa do lactente (%). Valores de RID: Fonte Hale e Rowe⁷. ND= indica que não há dados disponíveis. * Apesar de o paracetamol apresentar RID de 8.8-24.2%, o mesmo é considerado seguro, pois quando administrado por via oral, quantidades mínimas são excretadas no leite materno. Após uma dose única intravenosa, um pico de concentração plasmática materna de 28mg/L sugere que um lactente recebe uma dose de cerca de 4-6 mg/kg/dia, sendo menor que a dose clínica para lactentes que é de 15mg/kg/dose⁷. + A RID do fluconazol é mais elevada (16.4- 21.5%) do que a faixa de segurança que geralmente é aceita de 10%. A dose que o lactente está exposto através da amamentação (<0,6mg/kg/dia) é menor que a dose clínica para lactentes⁷³, sendo portanto considerado seguro durante a amamentação.

Tabela 2. Avaliação da segurança do uso de fármacos anti-hipertensivos durante a amamentação.

Anti-hipertensivos		Grau de risco do uso ⁷	Tempo meia-vida (horas)	Razão leite/plasma	RID (%)	Recomendação
Beta-bloqueadores	Metoprolol	L2	6-7	3-3.72	1.4	Seguro
	Propranolol	L2	3-5	0.5	0.3-0.5	Seguro
	Atenolol	L3	6-7	1.5-6.8	6.6	Moderadamente seguro
Bloqueadores dos canais de cálcio	Amlodipino	L3	30-50	ND	1.72-3.15	Moderadamente seguro
	Nifedipino	L2	1.8-7	1.0	2.3-3.4	Seguro
	Verapamil	L2	3-7	0.94	0.2	Seguro
	Diltiazem	L3	3.5-6	1.0	0.9	Moderadamente seguro
Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA)	Captopril	L2	2.2	0.012	0.02	Seguro
	Enalapril	L2	35 (metabólito)	ND	0.07 - 0.2	Seguro
Diuréticos	Hidroclorotiazida	L2	5.6-14.8	0.25	ND	Seguro
	Furosemida	L3	1.5	ND	ND	Moderadamente seguro

RID – Dose relativa do lactente (%). ND= indica que não há dados disponíveis.

Adaptado de Hale e Rowe⁷.

ria dos corticosteroides não são contraindicados durante o período de amamentação⁷.

Os corticosteroides tópicos são provavelmente seguros durante a lactação e a exposição do recém-nascido através do leite materno é mínima⁷⁴. No entanto, corticosteroides tópicos de alta potência, tais como dipropionato ou valerato de betametasona nas apresentações de 0,05% creme ou pomada e 0,1% pomada, triancinolona

na apresentação de 0,5% creme ou pomada, não devem ser usados nos mamilos e recomenda-se cautela se usados em grandes áreas do corpo⁷.

Antidiabéticos

A metformina é um fármaco de primeira linha para o tratamento de diabetes mellitus tipo 2⁷⁵. Este medicamento pertence à classe das bi-

guanidas e apresenta biodisponibilidade oral de 50%⁷. No estudo de Briggs et al.⁷⁶ realizado com 5 nutrízes e 3 lactentes, o pico médio e as concentrações mínimas da metformina no leite materno foram de 0,42 µg/mL e 0,39 µg/mL, respectivamente, e a dose relativa do lactente foi de 0.65%. As concentrações de glicose no sangue foram monitoradas nos 3 lactentes no período de 4 horas após a amamentação e apresentaram-se dentro do limite normal. Os autores concluíram que a metformina é excretada no leite materno, mas em quantidades clinicamente insignificantes, sendo considerada compatível com a amamentação.

A glibenclamida é uma sulfoniluréia de segunda geração utilizada para o tratamento farmacológico de diabetes mellitus tipo 2⁷. No estudo de Feig et al.⁷⁷ realizado com 6 nutrízes em que foram administradas uma dose única de 5mg de glibenclamida e 2 nutrízes em que foram administradas uma dose única de 10mg, em ambas as doses, o fármaco não foi detectado no leite materno (limite de detecção 0.005 µg/mL). Em um grupo de 5 nutrízes foram administradas doses diárias de 5mg de glibenclamida ou glipizida. Ambos os fármacos não foram detectados no leite materno. Não foi observada hipoglicemia nos 3 lactentes em estudo. Glibenclamida e glipizida nas doses testadas foram consideradas compatíveis com a amamentação.

Nutrízes com diabetes em uso de insulina podem amamentar os seus bebês. A necessidade de administração de insulina é reduzida cerca de 60% da dose pré-gravidez, em virtude da falta de influência hormonal placentária após o parto⁷⁸. A insulina é um componente normal do leite materno e há evidências de que exerce um papel importante em lactentes na prevenção primária de diabetes tipo 1⁷⁹.

A insulina exógena é excretada no leite materno, incluindo as insulinas biossintéticas mais recentes, são elas: insulina lispro, aspártica, detemir⁸. No estudo de Whitmore et al.⁸⁰ realizado com 5 nutrízes sem diabetes, 4 nutrízes com diabetes tipo 1 e 5 nutrízes com diabetes tipo 2, os achados demonstraram que a insulina é transportada para o leite materno, porém não houve diferença nos níveis de insulina no leite materno em nutrízes sem diabetes, com diabetes tipo 2 (não em terapia de insulina) e com diabetes tipo 1 (em terapia com insulina). Os autores sugerem que a insulina exógena utilizada para o tratamento de diabetes do tipo 1 é transportada para o leite com uma afinidade semelhante à insulina endógena em nutrízes sem diabetes.

Antirretrovirais

É controversa a indicação de aleitamento materno em mães infectadas pelo HIV (Human Immunodeficiency Virus- Vírus da Imunodeficiência Humana). A orientação da Organização Mundial da Saúde para as nutrízes é que elas somente devem cessar a amamentação quando uma dieta sem o leite materno for viável, acessível, aceitável, segura, sustentável e nutricionalmente adequada, caso contrário é recomendado o aleitamento materno exclusivo durante os primeiros 6 meses⁸¹. Diretrizes do Ministério da Saúde do Brasil, atualizadas em 2014, recomendam que a criança nascida de mãe infectada pelo HIV não seja amamentada, e sugere a substituição do leite materno por fórmula infantil⁸². Entretanto, novas discussões têm surgido em relação à amamentação de crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV⁸³.

A administração de regimes triplos de medicamentos antirretrovirais em nutrízes infectadas pelo HIV, com o objetivo de diminuir o risco de transmissão ao recém-nascido, têm demonstrado ocasionar mínima toxicidade nas crianças amamentadas⁸⁴. No estudo de Palombi et al.⁸⁵ realizado com 66 mulheres, destas 29 receberam zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC) e nevirapina (NVP), 28 receberam estavudina (d4T), lamivudina (3TC) e nevirapina (NVP), e 9 receberam zidovudina (ZDV), lamivudina (3TC) e lopinavir/ ritonavir (LPV/r). A razão leite/plasma foi de 0,6 para ZDV, 3TC e NPV, 1,0 para d4T e 0,4 para LPV/r. Somente nevirapina atingiu níveis significativos nos recém-nascidos. Não foi encontrada nenhuma correlação significativa entre as concentrações dos fármacos e eventos adversos como anemia infantil. Os autores consideraram seguro e eficaz para a nutriz e o recém-nascido a administração materna destes 3 regimes de até 6 meses após o parto.

No entanto, o uso prolongado de fármacos antirretrovirais durante a lactação pode estar associado ao aumento do risco de toxicidade hematológica no lactente^{86,87}.

Galactagogs

Fármacos que estimulam a produção do leite materno são denominados de galactagogs³⁹. Dessa forma, a produção de leite pode ser aumentada com a utilização de antagonistas da dopamina, tais como a domperidona e a metoclopramida, que estimulam a liberação dos níveis de prolactina³¹.

Tendo em vista a preocupação sobre os potenciais riscos graves para a saúde associados com o uso de domperidona em nutrizes para aumentar a produção de leite materno, a mesma não é aprovada pelo Food and Drug Administration (FDA) nos EUA para qualquer indicação. Embora, a domperidona seja aprovada em vários países para o tratamento de certos distúrbios gástricos, com exceção dos EUA, este fármaco não é aprovado em qualquer país, incluindo os EUA, para aumentar a produção de leite materno em nutrizes. Maiores níveis de domperidona no sangue estão associados a riscos mais elevados de eventos adversos que incluem arritmias cardíacas, parada cardíaca e morte súbita^{88,89}. No entanto, nos países em que a domperidona está disponível, é considerado um fármaco de escolha como galactagogo (uso off label)⁹⁰.

A dose habitual de metoclopramida é de 10 a 15mg por via oral administrados três vezes ao dia⁷. A dose de metoclopramida presente no leite humano é baixa, de 6 a 24 µg/kg/dia para lactentes estudados no pós-parto precoce e 1 a 13 µg/kg/dia para os lactentes estudados após 8 a 12 semanas pós-parto. Não foi relatado evento adverso quando as nutrizes receberam metoclopramida 10mg administrados 3 vezes ao dia durante 2 semanas⁹¹. Porém, deve-se monitorar a nutriz para os eventos adversos deste fármaco, que incluem depressão grave, sintomas extrapiramidais e diarreia⁷.

Outros fármacos como a sulpirida e a clorpromazina também são utilizados como galactagogos⁹⁰, porém há a possibilidade de desenvolver efeitos adversos maternos, incluindo reações extrapiramidais e sedação⁷.

Fármacos que suprimem a lactação

Existem ainda os fármacos que podem reduzir a produção de leite materno, tais como a bromocriptina, contraceptivos orais combinados a estrógenos/progestágenos, dienostrol, diuréticos tiazídicos, estilbestrol, estradiol e piridoxina⁹².

A levodopa pode suprimir a produção de leite materno, não sendo recomendado o seu uso durante o período de lactação⁷. Estudo recente tem demonstrado o uso de cabergolina para inibir a lactação em certas condições médicas, tais como aborto e morte neonatal⁹³.

Fármacos contraindicados

Atualmente, poucos fármacos têm uso comprovadamente proibidos durante o período da amamentação, conforme Quadro 2.

Nove pontos-chave para o uso de fármacos durante a lactação

1. Deve-se avaliar risco x benefício do tratamento farmacológico para a nutriz e o lactente e se há a necessidade de interromper a amamentação⁹²;
2. Em geral, medicamentos considerados seguros possuem dose relativa do lactente inferior à 10%⁷;
3. Selecionar fármacos para os quais há dados baseados em evidências, e não aqueles que são introduzidos recentemente¹⁰;
4. Medicamentos administrados nos primeiros 3 a 4 dias após o parto, geralmente produzem níveis subclínicos no lactente, devido ao volume limitado de leite⁷;
5. Recomenda-se escolher fármacos com as seguintes características: meia-vida curta, forte ligação às proteínas, baixa biodisponibilidade oral, elevado peso molecular⁷ e elevado volume de distribuição^{21,39};
6. Quando possível utilizar tratamentos tópicos ou locais¹⁰;
7. Prestar atenção para quaisquer sintomas ou sinais incomuns no recém-nascido⁴³;
8. Para minimizar a exposição do lactente ao fármaco, orientar a nutriz para realizar a amamentação antes da administração do medicamento³⁹;
9. Considerar o paracetamol e o ibuprofeno como melhores alternativas para o alívio da dor em nutrizes. Evitar a administração em doses elevadas de aspirina quando o lactente apresenta uma síndrome viral, pois neste caso a aspirina está associada ao desenvolvimento da síndrome de Reye⁷. Porém, o risco de síndrome de Reye é desconhecido através de salicilatos no leite materno⁸.

Considerações finais

As evidências encontradas na literatura apontam que a maioria dos medicamentos são considerados seguros durante a amamentação entre eles cefalexina, ibuprofeno, paracetamol, fluoxetina, loratadina e hidroclorotiazida.

São contraindicados durante o período de amamentação bromocriptina, dissulfiram, anastrozol, amiodarona e os medicamentos antineoplásicos. Recomenda-se selecionar, sempre que possível, fármacos já estudados, que sejam minimamente excretados no leite materno e que não apresentam o risco de ocorrência de efeitos ad-

Quadro 2. Exemplos de fármacos contraindicados durante a amamentação.

Fármaco/Classe farmacológica	Considerações gerais
Anastrozol/ Anticancerígeno	Interromper a amamentação durante 15 dias após o uso do fármaco.
Amiodarona/ Antiarrítmico	Risco de sonolência, arritmias, insuficiência cardíaca, toxicidade pulmonar, hipotireoidismo, ganho de peso e alterações da função hepática no lactente.
Bromocriptina/ Alcalóide do Ergot	Supressão da lactação.
Ciclofosfamida/ Anticancerígeno	Suspender a amamentação por um período de 72 horas.
Cisplatina/ Anticancerígeno	A nutriz deve retornar a amamentação 3-5 dias após a última dose do fármaco.
Citarabina/ Anticancerígeno	Suspender a amamentação por um período de 24-48 horas.
Docetaxel/ Anticancerígeno	Suspender a amamentação por um período mínimo de 4 a 5 dias.
Dissulfiram/ Inibidor do metabolismo de álcool	Não existem dados sobre a transferência de dissulfiram no leite materno, mas com o uso concomitante de álcool pode produzir sintomas profundos no recém-nascido.
Doxorrubicina/ Anticancerígeno	Suspender a amamentação por um período de 7 a 10 dias.
Isotretinoína/ Retinóide	Risco de alterações do sono, hiperglicemia, perda de peso, cefaléia e elevação das enzimas hepáticas na nutriz. Não há dados sobre a transferência da isotretinoína para o leite materno, mas este fármaco é extremamente solúvel em lipídeos, e por isso as concentrações no leite podem ser significativas.
Paclitaxel/ Anticancerígeno	Risco de hipertensão, arritmias, náuseas, vômitos, diarreia e alterações nas funções hepática e renal na nutriz. Suspender a amamentação por um período de 6 a 10 dias após o uso de paclitaxel.
Tamoxifeno/ Anticancerígeno	Risco de amenorréia e irregularidades menstruais na nutriz. Não existem dados sobre a transferência de tamoxifeno para o leite materno, mas tem demonstrado inibição precoce da lactação no período pós-parto.
Vimblastina/ Anticancerígeno	Risco de alopecia, febre, mal-estar, constipação, hipertensão e anorexia na nutriz. Suspender a amamentação por um período mínimo de 10 dias após o tratamento.
Vincristina/ Anticancerígeno	Risco de convulsões, vertigem, hipertensão, dor abdominal e constipação na nutriz. Suspender a amamentação por um período mínimo de 35 dias após o uso de vincristina.

Adaptado de Hale e Rowe⁷.

versos no lactente. Além disso, aspectos importantes devem ser considerados, tais como a toxicidade do fármaco, a condição de saúde e a idade do lactente, assim como a duração do tratamento farmacológico.

A importância e as vantagens do aleitamento materno para a mãe e o lactente são bem evidenciadas. O princípio primordial no uso de medicamentos para nutriz baseia-se especialmente no conceito risco versus benefício.

O elo entre o uso de fármacos pela nutriz e a interrupção precoce do aleitamento materno, demonstra a real necessidade de atualização constante sobre a segurança dos fármacos utilizados na amamentação, servindo como apoio à prática clínica na orientação às nutriz sobre o uso seguro desses medicamentos. Assim, a amamentação somente deverá ser interrompida diante de

informações baseadas em evidências de que o fármaco utilizado pela nutriz cause efeitos negativos para o recém-nascido.

Dessa maneira, fazem-se necessários maiores investimentos em pesquisas que determinem o grau de segurança dos medicamentos durante a lactação, demonstrando as consequências clínicas da exposição do lactente aos fármacos presentes no leite materno.

Colaboradores

M Raminelli trabalhou na concepção e na redação do artigo e SR Hahn contribuiu na revisão crítica do conteúdo e na aprovação final da versão a ser publicada.

Referências

- World Health Organization (WHO). *Exclusive breastfeeding*. 2016 [acessado 2016 Abr 4]. Disponível em: http://www.who.int/nutrition/topics/exclusive_breastfeeding/en/.
- Victora CG, Bahl R, Barros AJD, França GVA, Horton S, Krasevec J, Murch S, Sankar MJ, Walker N, Rollins NC. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet* 2016; 387(10017):475-490.
- American Academy of Pediatrics, Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012; 129(3):e827-e841.
- American Academy of Pediatrics. Committee on drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001; 108(3):776-789.
- Sachs HC; American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: An update on selected topics. *Pediatrics* 2013; 132(3):e796-e809.
- Hutchinson S, Marmura MJ, Calhoun A, Lucas S, Silberstein S, Peterlin BL. Use of Common Migraine Treatments in Breast-Feeding Women: A Summary of Recommendations. *Headache* 2013; 53(4):614-627.
- Hale TW, Rowe HE. *Medications and Mothers' Milk*. 17th ed. Amarillo: Hale Publishing LP; 2014.
- National Institutes of Health. US National Library of Medicine. *Drugs and Lactation Database (LactMed)*. 2016 [acessado 2016 Jun 5]. Disponível em: <http://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>.
- Lamounier JA, Chaves RG, Vieira GO. Medicamentos e Amamentação. In: Campos Júnior D, Burns DAR, organizadores. *Tratado de pediatria: Sociedade Brasileira de Pediatria*. 3^a ed. Barueri, São Paulo: Manole; 2014. p. 525-533.
- Amir LH, Pirotta MV, Raval M. Breastfeeding – Evidence based guidelines for the use of medicines. *Aust Fam Physician* 2011; 40(9):684-690.
- Mota LS, Chaves EMC, Barbosa RCM, Amaral JF, Farias LM, Almeida PC. Uso de medicamentos durante a lactação por usuários de uma unidade básica de saúde. *Rev Rene* 2013; 14(1):139-147.
- Fragoso VMS, Silva ED, Mota JM. Lactantes em tratamento medicamentoso da rede pública de saúde. *Rev Bras Prom Saúde* 2014; 27(2):283-290.
- Chaves RG, Lamounier JA, César CC. Association between duration of breastfeeding and drug therapy. *Asian Pac J Trop Disease* 2011; 1(3):216-221.
- Odom EC, Li R, Scanlon KS, Perrine CG, Grummer-Strawn L. Reasons for earlier than desired cessation of breastfeeding. *Pediatrics* 2013; 131(3):e726-e732.
- Olang B, Heidarzadeh A, Strandvik B, Yngve A. Reasons given by mothers for discontinuing breastfeeding in Iran. *Int Breastfeed J* 2012; 7(1):1-7.
- Boix-Amorós A, Collado MC, Mira A. Relationship between Milk Microbiota, Bacterial Load, Macronutrients, and Human Cells during Lactation. *Front Microbiol* 2016; 7:492.
- Michaelsen KE. 2.1 Breastfeeding. *World Rev Nutr Diet* 2015; 113:92-96.
- Venancio SI, Escuder MML, Saldiva SRDM, Giugliani ERJ. Breastfeeding practice in the Brazilian capital cities and the Federal District: current status and advances. *J Pediatr* 2010; 86(4):317-324.
- World Health Organization (WHO). *Early initiation of breastfeeding*. 2016 [acessado 2016 Abr 20]. Disponível em: http://www.who.int/elena/titles/early_breastfeeding/en/.
- La Leche League International. What is colostrum? How does it benefit my baby? 2016. [acessado 2016 Abr 20]. Disponível em: www.llli.org/FAQ/colostrum.html.
- Nice FJ, Luo AC. Medications and breast-feeding: Current concepts. *J Am Pharm Assoc* 2012; 52(1):86-94.
- Bowatte G, Tham R, Allen KJ, Tan DJ, Lau MXZ, Dai X, Lodge CJ. Breastfeeding and childhood acute otitis media: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015; 104(467):85-95.
- Lodge CJ, Tan DJ, Lau MXZ, Dai X, Tham R, Lowe AJ, Bowatte G, Allen KJ, Dharmage SC. Breastfeeding and asthma and allergies: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015; 104(467):38-53.
- Peres KG, Cascaes AM, Nascimento GG, Victora CG. Effect of breastfeeding on malocclusions: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015; 104(467):54-61.
- Tham R, Bowatte G, Dharmage SC, Tan DJ, Lau MXZ, Dai X, Allen KJ, Lodge CJ. Breastfeeding and the risk of dental caries: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015; 104(467):62-84.
- Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Long-term consequences of breastfeeding on cholesterol, obesity, systolic blood pressure, and type-2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015; 104(467):30-37.
- Horta BL, Loret de Mola C, Victora CG. Breastfeeding and intelligence: systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015; 104(467):14-19.
- Victora CG, Horta BL, Loret de Mola C, Quevedo L, Pinheiro RT, Gigante DP, Gonçalves H, Barros FC. Association between breastfeeding and intelligence, educational attainment, and income at 30 years of age: a prospective birth cohort study from Brazil. *Lancet Glob Health* 2015; 3(4):e199-e205.
- França-Botelho AC, Ferreira MC, França JL, França EL, Honório-França AC. Breastfeeding and its relationship with reduction of breast cancer: a review. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2012; 13(11):5327-5332.
- Chowdhury R, Sinha B, Sankar MJ, Taneja S, Bhandari N, Rollins N, Bahl R, Martines J. Breastfeeding and maternal health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2015; 104(467):96-113.
- Rowe H, Baker T, Hale TW. Maternal Medication, Drug Use, and Breastfeeding. *Child Adolesc Psychiatric Clin N Am* 2015; 24(1):1-20.
- Hale TW. Breastfeeding. *Drug entry into Human Milk*. Infant Risk Center. Texas Tech University Health Sciences Center 2016. [acessado 2016 Maio 2]. Disponível em: <http://www.infantrisk.com/content/drug-entry-human-milk>.
- Burkey BW, Holmes AP. Evaluating Medication Use in Pregnancy and Lactation: What Every Pharmacist Should Know. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2013; 18(3):247-258.
- Nordeng H, Havnen GC, Spigset O. Drug use and breastfeeding. *Norwegian Med Assoc* 2012; 132(9):1089-1093.

35. Soussan C, Gouraud A, Portolan G, Jean-Pastor MJ, Pecriaux C, Montastruc JL, Damase-Michel C, Lacroix I. Drug-induced adverse reactions via breastfeeding: a descriptive study in the French Pharmacovigilance Database. *Eur J Clin Pharmacol* 2014; 70(11):1361-1366.
36. Anderson PO, Valdés V. Variation of milk intake over time: clinical and pharmacokinetic implications. *Breastfeed Med* 2015; 10(3):142-144.
37. Anderson PO, Manoguerra AS, Valdés V. A review of adverse reactions in infants from medications in breastmilk. *Clin Pediatr* 2015; 55(3):236-244.
38. Wannmacher L. Fármacos em gestação e lactação. In: Fuchs FD, Wannmacher L. *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. 4ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p. 1146-1159.
39. Hotham N, Hotham E. Drugs in breastfeeding. *Aust Prescr* 2015; 38(5):156-159.
40. Berlin CM, Briggs GG. Drugs and chemicals in human milk. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005; 10(2):149-159.
41. Davanzo R, Dal Bo S, Bua J, Copertino M, Zanelli E, Matarazzo L. Antiepileptic drugs and breastfeeding. *Ital J Pediatr* 2013; 39:50.
42. Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology* 2009; 17(6):275-342.
43. Bertino E, Varalda A, Di Nicola P, Coscia A, Occhi L, Vagliano L, Soldi A, Perathoner C. Drugs and breastfeeding: instructions for use. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25(Supl. 4):78-80.
44. Begg EJ, Duffull SB, Hackett LP, Ilett KF. Studying drugs in human milk: time to unify the approach. *J Hum Lact* 2002; 18(4):323-332.
45. Ito S. Drug therapy for breast-feeding women. *N Engl J Med* 2000; 343(2):118-126.
46. Zhang BZ, Zhang HY, Liu HH, Li HJ, Wang JS. Breast-feeding and maternal hypertension and diabetes: a population-based cross-sectional study. *Breastfeed Med* 2015; 10(3):163-167.
47. Ost L, Wettrell G, Björkhem I, Rane A. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatr* 1985; 106(6):1008-1011.
48. Benyamini L, Merlob P, Stahl B, Braunstein R, Bortnik O, Bulkowstein M, Zimmerman D, Berkovitch M. The safety of amoxicillin/clavulanic acid and cefuroxime during lactation. *Ther Drug Monit* 2005; 27(4):499-502.
49. Salman S, Davis TME, Page-Sharp M, Camara B, Oluwalana C, Bojang A, D'Alessandro U, Roca A. Pharmacokinetics of transfer of azithromycin into the breast milk of african mothers. *Antimicrob Agents Chemother* 2016; 60(3):1592-1599.
50. Giamarellou H, Kolokythas E, Petrikos G, Gazis J, Aravantinos D, Sfikakis P. Pharmacokinetics of three newer quinolones in pregnant and lactating women. *Am J Med* 1989; 87(5A):49S-51S.
51. Kafetzis DA, Siafas CA, Georgakopoulos PA, Papadatos CJ. Passage of cephalosporins and amoxicillin into the breast milk. *Acta Paediatr Scand* 1981; 70(3):285-288.
52. Hirose M, Hara Y, Hosokawa T, Tanaka Y. The effect of postoperative analgesia with continuous epidural bupivacaine after cesarean section on the amount of breastfeeding and infant weight gain. *Anesth Analg* 1996; 82(6):1166-1169.
53. Sammour RN, Ohel G, Cohen M, Gonen R. Oral naproxen versus oral tramadol for analgesia after cesarean delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 113(2):144-147.
54. Rigourd V, de Villepin B, Amirouche A, Bruneau A, Seraissol P, Florent A, Urien S, Magny JF, Serreau R. Ibuprofen concentrations in human mature milk—first data about pharmacokinetics study in breast milk with AOR-10127 «Antalait» study. *Ther Drug Monit* 2014; 36(5):590-596.
55. Gardiner SJ, Doogue MP, Zhang M, Begg EJ. Quantification of infant exposure to celecoxib through breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 61(1):101-104.
56. Jamali F, Keshavarz E. Salicylate excretion in breast milk. *Int J Pharm* 1981; 8(4):285-290.
57. Zylber-Katz E, Linder N, Granit L, Levy M. Excretion of dipyron metabolites in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30(3):359-361.
58. Notarianni LJ, Oldham HG, Bennett PN. Passage of paracetamol into breast milk and its subsequent metabolism by the neonate. *Br J Clin Pharmacol* 1987; 24(1):63-67.
59. Ilett KF, Paech MJ, Page-Sharp M, Sy SK, Kristensen JH, Goy R, Chua S, Christmas T, Scott KL. Use of a sparse sampling study design to assess transfer of tramadol and its O-desmethyl metabolite into transitional breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 65(5):661-666.
60. Kelly LE, Chaudhry SA, Rieder MJ, 't Jong G, Moretti ME, Lausman A, Ross C, Berger H, Carleton B, Hayden MR, Madadi P, Koren G. A clinical tool for reducing central nervous system depression among neonates exposed to codeine through breast milk. *Plos One* 2013; 8(7):1-6.
61. Epperson CN, Jatlow PI, Czarkowski K, Anderson GM. Maternal fluoxetine treatment in the postpartum period: effects on platelet serotonin and plasma drug levels in breastfeeding mother-infant pairs. *Pediatrics* 2003; 112(5):e425-e429.
62. Merlob P, Stahl B, Sulkes J. Paroxetine during breast-feeding: infant weight gain and maternal adherence to counsel. *Eur J Pediatr* 2004; 163(3):135-139.
63. Stowe ZN, Hostetter AL, Owens MJ, Ritchie JC, Sternberg K, Cohen LS, Nemeroff CB. The pharmacokinetics of sertraline excretion into human breast milk: determinants of infant serum concentrations. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(1):73-80.
64. Rampono J, Hackett LP, Kristensen JH, Kohan R, Page-Sharp M, Ilett KF. Transfer of escitalopram and its metabolite demethylescitalopram into breastmilk. *Br J Clin Pharmacol* 2006; 62(3):316-322.
65. Brixen-Rasmussen L, Halgrenre J, Jorgensen A. Amitriptyline and nortriptyline excretion in human breastmilk. *Psychopharmacology* 1982; 76(1):94-95.
66. Moretti ME, Ito S, Koren G. Disposition of maternal ketoconazole in breast milk. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173(5):1625-1626.
67. Moorhead AM, Amir LH, O'Brien PW, Wong S. A prospective study of fluconazole treatment for breast and nipple thrush. *Breastfeed Rev* 2011; 19(3):25-29.
68. Oo CY, Kuhn RJ, Desai N, Wright CE, McNamara PJ. Pharmacokinetics in lactating women: prediction of alprazolam transfer into milk. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 40(3):231-236.

69. Dusci LJ, Good SM, Hall RW, Ilett KF. Excretion of diazepam and its metabolites in human milk during withdrawal from combination high dose diazepam and oxazepam. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 29(1):123-126.
70. Söderman P, Matheson I. Clonazepam in breast milk. *Eur J Pediatr* 1988; 147(2):212-213.
71. Hilbert J, Radwanski E, Affrime MB, Perentesis G, Symchowicz S, Zampaglione N. Excretion of loratadine in human breast milk. *J Clin Pharmacol* 1988; 28(3):234-239.
72. Lucas Junior BD, Purdy CY, Scarim SK, Benjamin S, Abel SR, Hilleman DE. Terfenadine pharmacokinetics in breast milk in lactating women. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57(4):398-402.
73. Kaplan YC, Koren G, Ito S, Bozzo P. Fluconazole use during breastfeeding. *Can Fam Physician* 2015; 61(10):875-876.
74. Westermann L, Hügel R, Meier M, Weichenthal M, Zillikens D, Gläser R, Schmidt E. Glucocorticosteroid-resistant pemphigoid gestationis: successful treatment with adjuvant immunoadsorption. *J Dermatol* 2012; 39(2):168-171.
75. Boussageon R, Gueyffier F, Cornu C. Metformin as firstline treatment for type 2 diabetes: are we sure? *BMJ* 2016; 352:h6748.
76. Briggs GG, Ambrose PJ, Nageotte MP, Padilla G, Wan S. Excretion of metformin into breast milk and the effect on nursing infants. *Obstet Gynecol* 2005; 105(6):1437-1441.
77. Feig DS, Briggs GG, Kraemer JM, Ambrose PJ, Moskovitz DN, Nageotte M, Donat DJ, Padilla G, Wan S, Klein J, Koren G. Transfer of glyburide and glipizide into breast milk. *Diabetes Care* 2005; 28(8):1851-1855.
78. Ringholm L, Mathiesen ER, Kelstrup L, Damm P. Managing type 1 diabetes mellitus in pregnancy-from planning to breastfeeding. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8(11):659-667.
79. Chiassè N, Shamir R, Berant M, Etzioni A. Insulin in human milk and the prevention of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2001; 2(4):175-177.
80. Whitmore TJ, Trengove NJ, Graham DF, Hartmann PE. Analysis of insulin in human breast milk in mothers with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Int J Endocrinol* 2012; 2012:1-9.
81. World Health Organization (WHO). *Guidelines on HIV and infant feeding. Principles and recommendations for infant feeding in the context of HIV and a summary of evidence*. WHO; 2010. [acessado 2016 Ago 9]. Disponível em: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241599535/en/
82. Brasil. Ministério da Saúde (MS). Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais. Capítulo 2. Manejo de crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV. *Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes*. Atualizado em 17/07/2014. [acessado 2016 Ago 9]. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pcdt/pediatrico/2>.
83. Palma P. Human breast milk: is it the best milk to prevent HIV transmission? *J Virus Erad* 2016; 2(2):112-113.
84. Kuhar DT, Henderson DK, Struble KA, Heneine W, Thomas V, Cheever LW, Gomaa A, Panlilio AL. Updated US Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to human immunodeficiency virus and recommendations for postexposure prophylaxis. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2013; 34(9):875-892.
85. Palombi L, Pirillo MF, Andreotti M, Liotta G, Erba F, Sagnò JB, Maulidi M, Ceffa S, Jere H, Marchei E, Pichini S, Galluzzo CM, Marazzi MC, Vella S, Giuliano M. Antiretroviral prophylaxis for breastfeeding transmission in Malawi: drug concentrations, virological efficacy and safety. *Antivir Ther* 2012; 17(8):1511-1519.
86. Shapiro RL, Hughes MD, Ogwu A, Kitch D, Lockman S, Moffat C, Makhema J, Moyo S, Thior I, McIntosh K, van Widenfelt E, Leidner J, Powis K, Asmelash A, Tumbare E, Zwierski S, Sharma U, Handelsman E, Mburu K, Jayeoba O, Moko E, Souda S, Lubega E, Akhtar M, Wester C, Tuomola R, Snowden W, Martinez-Tristani M, Mazhani L, Essex M. Antiretroviral regimens in pregnancy and breastfeeding in Botswana. *N Engl J Med* 2010; 362(24):2282-2294.
87. Dryden-Peterson S, Shapiro RL, Hughes MD, Powis K, Ogwu A, Moffat C, Moyo S, Makhema J, Essex M, Lockman S. Increased risk of severe infant anemia after exposure to maternal HAART, Botswana. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 56(5):428-436.
88. US Food and Drug Administration. *How to request Domperidone for gastrointestinal disorders*. 2016 [acessado 2016 Jul 3]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/InvestigationalNewDrugINDApplication/ucm368736.htm>.
89. US Food and Drug Administration. *FDA talk paper: FDA warns against women using unapproved drug, domperidone, to increase milk production*. 2004 [acessado 2016 Jul 3]. Disponível em: <http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/informationbydrugclass/ucm173886.htm>.
90. Zuppa AA, Sindico P, Orchi C, Carducci C, Cardiello V, Romagnoli C, Catenazzi P. Safety and efficacy of galactogogues: substances that induce, maintain and increase breast milk production. *J Pharm Pharm Sci* 2010; 13(2):162-174.
91. Kauppila A, Arvela P, Koivisto M, Kivinen S, Ylikorkala O, Pelkonen O. Metoclopramide and breast feeding: transfer into milk and the newborn. *Eur J Clin Pharmacol* 1983; 25(6):819-823.
92. Silva LR. Farmacoterapia pediátrica. In: Silva P. *Farmacologia*. 8ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2010. p. 1164-1179.
93. AlSaad D, ElSalem S, Abdulrouf PV, Thomas B, Alsaad T, Ahmed A, AlHail M. A retrospective drug use evaluation of cabergoline for lactation inhibition at a tertiary care teaching hospital in Qatar. *Ther Clin Risk Manag* 2016; 12:155-160.

Artigo apresentado em 28/10/2016

Aprovado em 30/03/2017

Versão final apresentada em 01/04/2017

