

UNIVERSIDADE LUSÓFONA DE HUMANIDADES E
TECNOLOGIAS

Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde

ABORDAGEM
FARMACOTERAPÊUTICA NA
MULHER A AMAMENTAR

Orientadora: Prof^ª Doutora Liliana Pires Antunes Castanheira de
Carreiro Mendes

Leonor Isabel Pitacas da Rosa

Lisboa
2014

UNIVERSIDADE LUSÓFONA DE HUMANIDADES E
TECNOLOGIAS

Faculdade de Ciências e Tecnologias da Saúde

ABORDAGEM
FARMACOTERAPÊUTICA NA
MULHER A AMAMENTAR

DISSERTAÇÃO APRESENTADA À FACULDADE DE CIÊNCIAS E
TECNOLOGIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE LUSÓFONA DE
HUMANIDADES E TECNOLOGIA PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE
EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

Orientadora: Prof^ª Doutora Liliana Pires Antunes Castanheira de
Carreiro Mendes

Leonor Isabel Pitacas da Rosa

Lisboa
2014

Dedico esta dissertação aos meus avós, que me permitiram chegar até aqui; à minha tia Arménia, que sempre festejou comigo as vitórias e conquistas, chorou comigo as derrotas e encontrou sempre as palavras certas que me deram força nos momentos mais difíceis, para que continuasse em frente nesta luta; aos meus amigos e colegas, pelas palavras e gestos de apoio e compreensão ao longo de todo o meu percurso universitário; ao Hugo, que sempre compreendeu o facto de muitas vezes não estarmos juntos (quando só tínhamos o fim de semana) para que eu pudesse estudar; à professora Liliana Teixeira, sempre presente para me auxiliar e esclarecer as minhas dúvidas, mostrando-se sempre muito disponível para me ajudar; por fim, às minhas estrelinhas: mãe, pai, avó, que embora não estejam fisicamente presentes, sei que terão imenso orgulho por eu ter conseguido realizar um sonho de infância, apesar de todos os obstáculos e adversidades da vida.

Resumo

A amamentação é a primeira forma de alimentação do recém-nascido, permitindo ao bebê obter todos os nutrientes necessários ao seu desenvolvimento físico e psicológico, contribuindo também para a aquisição de imunidade e o estabelecimento de uma ligação afetiva forte com a mãe.

Existem situações na vida da mulher que conduzem à suspensão da amamentação, sejam elas por desenvolvimento de problemas mamários, por opção própria, ou pela toma de medicamentos.

Ao longo desta dissertação serão descritas todas as características a ter em conta na toma de medicação durante o período de amamentação relativas ao fármaco, à mãe e ao bebê. Também serão abordados os fármacos mais utilizados em doenças frequentes, definindo-se quatro categorias de risco: seguros, moderadamente seguros, potencialmente perigosos e contraindicados.

Palavras-chave: Amamentação, bebê, fármacos, risco, benefício

Abstract

Breastfeeding is the first way of feeding the newborn, which permits the baby gets all the necessary nutrients for their physical and psychological development, as contributes for his immunity and to found a strong emotional relationship with the mother.

There are situations in women's lives that lead to the breastfeeding suspension, namely, the development of breast problems, by mother choice, or the mother necessity of take drugs. There is still little information on the use of drugs during the breastfeeding period, both by women as health professionals, often leading to inappropriate suspension of breastfeeding. When a breastfeeding woman requires the administration of drugs, should be evaluated the drug characteristics, the drug percentage which passes through the breast milk and adverse effects that could arise from, evaluat the relation risk vs benefit.

Throughout this dissertation will describe all the features to consider in taking drugs during the breastfeeding period, related to drug, to the mother and the baby. The drugs often used in common diseases will be discussed, defining four categories of risk: insurance, moderately safe, potentially dangerous and contraindicated.

Keywords: Breastfeeding, baby, drugs, risk, benefit

Abreviaturas, Siglas e Acrónimos

OMS – Organização Mundial de Saúde

IV – Intra-venoso

HIV – Vírus da Imunodeficiência Humana

IC – Insuficiência Cardíaca

ICC- Insuficiência Cardíaca Congestiva

IECA – Inibidor da Enzima de Conversão da Angiotensina

HTA – Hipertensão Arterial

AINE – Anti-inflamatório Não Esteróide

NaCl – Cloreto de Sódio

G6PD – Glicose-6-fosfato desidrogenase

INTR – Inibidor Nucleósido da Transcriptase Reversa

SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

GABA – Ácido Gama Aminobutírico

ADP – Adenosina Di-fosfato

AVC – Acidente Vascular Cerebral

TSH – Hormona Estimulante da Tiróide

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

THC – Tetra-hidrocanabinóide

FSH – Hormona folículo-estimulante

LH- Hormona Luteinizante

DIU – Dispositivo Intra-Uterino

Índice

	Pág
1.Introdução	8
2.Amamentação	9
3.Fatores a avaliar na administração de fármacos na amamentação	10
3.1. Farmacocinética Pediátrica	10
3.2. Excreção de fármacos no leite materno	12
3.2.1. Fatores relacionados com o fármaco	13
3.2.2. Fatores relacionados com a mãe	13
3.2.3. Fatores relacionados com o leite materno	14
3.2.4. Fatores relacionados com o lactente	14
3.3. Minimização do risco de exposição ao fármaco pelo lactente	16
3.4. Fármacos que alteram o volume de leite materno	16
3.5. Utilização de fármacos durante a amamentação	18
3.5.1. Fármacos seguros para utilização durante o período de amamentação	19
3.5.2. Fármacos moderadamente seguros para utilização durante o período de amamentação	25
3.5.3. Fármacos potencialmente perigosos para utilização durante o período de amamentação	31
3.5.4. Fármacos contra-indicados para utilização durante o período de amamentação	34
3.5.5. Substâncias de abuso	38
3.6. Contraceção na amamentação	37
4.Conclusão	41
5.Bibliografia	42

Índice de Tabelas

	Pág
Tabela 1-Fármacos seguros para utilização durante o período de amamentação	19
Tabela 2 – Fármacos moderadamente seguros para utilização durante o período de amamentação	25
Tabela 3 – Fármacos potencialmente perigosos para utilização durante o período de amamentação	31
Tabela 4 – Fármacos contra-indicados para utilização durante o período de amamentação	34

1.Introdução

Desde o início da existência da espécie humana que a amamentação é utilizada como forma de alimentar o recém-nascido, não só por razões de sobrevivência, como também pela transmissão dos fatores imunológicos da mãe para o filho, conferindo-lhe a proteção necessária contra as “agressões do mundo extra-placentário”. Contudo, houve tempos em que, por razões sociais e culturais, a amamentação foi desencorajada, tendo-se verificado a existência de um aumento na incidência de desnutrição, morbidade e mortalidade pós-natal. Atualmente, as opiniões inverteram-se e as razões biológicas sobrepuseram-se às culturais, voltando a amamentação a ser muito promovida.

Apesar de a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomendar a prática da amamentação exclusiva durante, pelo menos, os primeiros seis meses de vida do bebê, surgem alguns fatores que conduzem ao abandono da mesma, estando a maior parte relacionada com a utilização de medicamentos pela mulher durante este período ^[10]. Desta forma, e por se verificar a existência de pouco conhecimento sobre o tema (por parte da mulher e, essencialmente, dos profissionais de saúde), estão constantemente a surgir novos estudos relacionados com a administração de fármacos durante a amamentação. Apesar de ser preferível evitar a administração de fármacos durante a amamentação, existem situações em que tal não é, de todo, possível, como por exemplo, será correto que uma mulher diabética seja “obrigada” a optar por amamentar o seu bebê ou por tomar os seus anti-diabéticos?

É neste contexto que esta dissertação pretende alertar para o facto de ser possível conjugar a administração de fármacos com a amamentação, desde que sejam considerados todos os fatores necessários, relativos ao fármaco, à mulher e ao próprio bebê. Serão abordadas as características dos fármacos relativas à sua excreção pelo leite materno, as características biológicas do recém-nascido que influenciam a absorção dos fármacos, etc. Nesta dissertação também se apresenta a descrição de alguns dos fármacos mais utilizados em doenças frequentes na idade fértil, classificados segundo o risco que apresentam para o bebê.

Por fim, serão apresentados os efeitos adversos no bebê causados pela utilização de substâncias de abuso, assim como os meios de contraceção a utilizar neste período da vida da mulher.

2. Amamentação

Segundo a OMS a amamentação é a forma natural de fornecer aos lactentes, os nutrientes necessários para o seu crescimento e desenvolvimento ^[1]. Na mulher, este processo é estimulado pela secreção da prolactina, hormona responsável pela diferenciação das células produtoras do leite materno e síntese dos seus componentes ^[2].

Após o parto, a primeira substância a ser produzida pelas glândulas mamárias denomina-se colostro, caracteristicamente amarelado e pegajoso, sendo classificado pela OMS como perfeito para a alimentação do recém-nascido nas primeiras horas após o parto ^[1]. O colostro fornece as reservas energéticas ao bebé, assim como uma grande quantidade de anticorpos, assumindo um papel primordial nas defesas do bebé. A sua composição rica em proteínas e sais minerais exerce um efeito laxante estimulando a motricidade do tubo digestivo e consequente limpeza intestinal do bebé ^[3,4].

O leite materno, secretado cerca de 14 dias após o parto, é formado por uma mistura complexa de proteínas e lípidos, possuindo moléculas altamente especializadas, como peroxidases, eritropoietina e interleucina 12, embora ainda não se compreenda quais as suas funções ^[4,5]. Este fluído biológico pretende fornecer ao bebé, de forma quantitativa e qualitativa, todos os nutrientes necessários, assim como fatores de proteção, que permitem o crescimento e desenvolvimento saudável do lactente ^[5,6].

A amamentação possui vários benefícios, não só para o lactente, mas também para a mãe e, de certa forma, para a sociedade, sendo também importante para aumentar a ligação afetiva entre a mãe e o bebé ^[2,7,8,9].

Em relação aos benefícios para o lactente, é de referir: menores índices de alergias, asma, dermatite atópica, desnutrição, diabetes *mellitus*, linfomas, enterocolites necrotizantes, otites, entre outras patologias. Adicionalmente, os lactentes apresentam melhores índices de desenvolvimento cognitivo, neuromotor e social ^[2,7]. Quanto aos benefícios maternos, estes consistem em menores hemorragias após o parto, recuperação mais rápida do peso ganho durante a gravidez, menor prevalência de cancro da mama, ovários e endométrio, e menores índices de fracturas ósseas no período pós-menopausa. Para além disso, a amamentação pode exercer um efeito contraceptivo durante 6 meses ^[2,7,8]. Relativamente aos benefícios sociais, estes são sobretudo económicos, visto que há redução nos custos com a alimentação do recém-nascido, com consultas médicas, exames e possíveis hospitalizações do bebé ^[2].

3. Fatores a avaliar na administração de fármacos na amamentação

A utilização de fármacos por mulheres durante o período de amamentação é uma necessidade muito frequente, levando muitas mulheres a deixar de amamentar os seus bebés, pelo facto de recearem que a medicação utilizada prejudique o lactente, devido à falta de informação quanto à segurança dos mesmos neste período, nos respetivos folhetos informativos, e por algum desconhecimento dos profissionais de saúde sobre o tema ^[10]. A prescrição de fármacos à mãe deve ser feita com base no risco *versus* benefício. Assim, a interrupção da amamentação durante a utilização de fármacos pela mulher deve ser efetuada apenas quando os mesmos estão contraindicados ^[10].

3.1. Farmacocinética Pediátrica

Os bebés e as crianças são seres humanos diferentes dos adultos em termos sociais, comportamentais, psicológicos e, sobretudo, no que respeita à fisiologia. Segundo o Dr. Abraham Jacob, intitulado como o Pai da Pediatria Americana, a pediatria não trata apenas de homens e mulheres em miniatura, tratando-se as mesmas doenças apenas com menores dosagens de fármacos, mas sim de um grupo diferente e independente ^[11].

O crescimento não é um processo linear e durante os primeiros anos de vida ocorrem imensas modificações no organismo, a nível anatómico, fisiológico e bioquímico, com implicações diretas na farmacocinética dos fármacos, conduzindo a alterações nas respostas farmacodinâmicas ^[11,12].

A farmacocinética tem quatro fases: absorção, distribuição, metabolismo e excreção.

1-Absorção

Para que um fármaco seja absorvido, é necessário que consiga atravessar a membrana plasmática e chegar ao sangue. A absorção depende de vários fatores, como a via de administração e as características da mesma, o grau de ionização do fármaco, as características do próprio fármaco, etc ^[12].

A absorção vai depender primeiro da via de administração, existindo essencialmente quatro tipos: oral, retal, intramuscular e percutânea [12, 13,14,15]. Na questão da amamentação, no caso de o fármaco passar para o leite, este será administrado por via oral.

A absorção oral é a via de administração mais frequentemente utilizada nos bebés/crianças. A absorção gastro-intestinal depende de vários fatores: o pH gástrico, que é neutro na altura do nascimento, diminui nas primeiras horas de vida e volta a neutralizar até cerca de 10 dias após o nascimento. O valor de pH semelhante ao dos adultos é obtido por volta dos dois anos de idade^[13,14]. O esvaziamento gástrico é mais lento, afetando a biodisponibilidade do fármaco, podendo o fármaco permanecer mais tempo em contacto com a mucosa, aumentando o seu grau de absorção^[13]. O trânsito intestinal também está reduzido devido à diminuição da motilidade e peristaltismo intestinal^[13,14]. A mucosa intestinal ainda é imatura, o que favorece a permeabilidade e, conseqüentemente, a absorção. A função biliar também está imatura o que leva a que os fármacos lipossolúveis não sejam corretamente conjugados. Ao nascimento, o intestino é estéril e a posterior colonização por microrganismos pode afectar a biodisponibilidade dos fármacos^[13,14].

2-Distribuição

A distribuição é o processo pelo qual o fármaco se distribui por todo o organismo, isto é, órgãos, fluídos e tecidos, para poder exercer o seu efeito terapêutico. A distribuição do fármaco pode ser calculada através do volume de distribuição, que é um parâmetro farmacocinético que nos permite saber qual a quantidade de fármaco que existe no organismo e a sua concentração. Os volumes dos compartimentos aquosos são muito diferentes entre as duas fases, estando aumentados nos bebés, sendo a percentagem de água cerca de 90%, ocorrendo uma progressiva diminuição à medida que aumenta a percentagem de tecido adiposo corporal. Desta forma, fármacos hidrófilos possuem elevados volumes de distribuição corporal no bebé^[13,14]. Outro fator, bastante importante para a distribuição dos fármacos, é o grau de ligação às proteínas plasmáticas, que se encontra diminuído nos bebés, devido à baixa concentração proteica no organismo, levando a que haja uma maior porção de fármaco livre, o que pode aumentar o efeito terapêutico ou a toxicidade do fármaco^[13,14,15]. Relativamente à permeabilidade da barreira hemato-encefálica, esta é bastante permeável nas crianças, permitindo que alguns fármacos lipossolúveis consigam atravessar e exercer efeitos tóxicos no cérebro da criança^[13,15].

3-Metabolismo

O metabolismo é o processo através do qual os fármacos são transformados, para que posteriormente possam ser eliminados do organismo. Dado que a maioria dos fármacos apresentam características lipofílicas, o organismo humano tem necessidade de os converter em substâncias solúveis em água, para posteriormente serem excretados ^[14]. Ao processo de conversão das substâncias lipofílicas em hidrofílicas dá-se o nome de biotransformação, reação catalisada por enzimas específicas ^[14], cujo grau de atividade depende da constituição genética do indivíduo, da idade, do desenvolvimento, raça, etc ^[14]. As reações de biotransformação ocorrem principalmente no fígado, e podem dividir-se em reações de fase I (oxidação, redução, hidrólise e desmetilação) e reações de fase II (conjugação, acetilação e metilação) ^[12,14]. Nos bebés e crianças o metabolismo hepático está reduzido, devido à diminuição do fluxo sanguíneo hepático, da capacidade enzimática e da excreção biliar, conduzindo a uma diminuição da clearance hepática, levando à acumulação dos fármacos no organismo ^[14]. Após a biotransformação, os metabolitos resultantes são eliminados através dos rins (maioritariamente), pulmões ou bÍlis ^[12,14].

4-Excreção

A excreção é o processo que permite a eliminação de metabolitos dos fármacos, sendo o rim o principal órgão responsável pela excreção. Os fármacos podem ser eliminados sob a sua forma inalterada, ou como metabolitos, ativos ou inativos ^[12]. Na altura do nascimento, o rim é anatómica e funcionalmente imaturo, fazendo com que alguns fármacos não sejam corretamente eliminados ^[12]. A excreção dos fármacos depende da filtração glomerular, da secreção tubular e da reabsorção ^[7,13].

3.2. Excreção de fármacos no leite materno

Para que um fármaco possa ser excretado através do leite materno, primeiramente terá de atingir a circulação sanguínea da mãe ^[16]. Assim, quando ocorre absorção sanguínea do fármaco na mulher, é bastante importante o conhecimento de alguns fatores que são determinantes para a excreção do fármaco através do leite materno, podendo condicionar a segurança da lactação ^[17]. Desta forma, podemos considerar fatores relacionados com o próprio fármaco, com a mãe, com o leite materno e com o lactente ^[17,18,19].

3.2.1. Fatores relacionados com o fármaco ^[17,18,19]

A excreção dos fármacos através do leite materno realiza-se normalmente através de um processo de difusão passiva. Para tal, é necessário que o fármaco possua algumas características que permitam a sua passagem para o leite.

- Peso molecular: apenas os fármacos de baixo peso molecular, inferior a 800 dalton conseguem passar para o leite materno.

- Grau de ionização: quanto maior o grau de ionização do fármaco, menor será a sua taxa de difusão para o leite; tendo em conta que o pH do leite (pH 7.1) é mais ácido que o do plasma (pH 7.4), os fármacos básicos tendem a estar não ionizados no plasma, pelo que a sua difusão para o leite materno está favorecida.

- Ligação às Proteínas Plasmáticas: os fármacos que apresentam baixa ligação às proteínas plasmáticas são os que melhor se difundem no leite, uma vez que só a fração livre do fármaco pode ser excretada.

- Lipossolubilidade: devido à concentração lipídica do leite, os fármacos lipossolúveis atravessam mais facilmente as membranas celulares, atingindo o leite materno.

- Tempo de semi-vida: os fármacos com longa duração de ação permanecem mais tempo na circulação sanguínea da mãe e, conseqüentemente, mais facilmente passam para o leite.

3.2.2. Fatores relacionados com a mãe ^[18,19]

- Condições fisiopatológicas: existem circunstâncias patologias em que há diminuição do fluxo sanguíneo, levando a um menor aporte de sangue ao tecido mamário, diminuindo a taxa de difusão do fármaco para o leite.

- Farmacocinética: uma insuficiência hepática e/ou renal na mulher a amamentar pode conduzir a um aumento da concentração plasmática dos fármacos e, portanto, maior risco de difusão para o leite materno

- Via de administração: na administração tópica e/ou inalatória de fármacos, a probabilidade de excreção do fármaco através do leite materno é muito menor que nas vias oral e intra-venosa.

3.2.3. Factores relacionados com o leite materno ^[17,18,19]

As concentrações de lípidos e proteínas existentes no leite materno vão-se alterando, consoante se trate do colostro ou de leite maduro, sofrendo variações até mesmo durante a mamada, influenciando a extensão da difusão de fármacos para o leite; por exemplo, os fármacos mais lipossolúveis têm mais tendência para se difundir em maior quantidade no leite que no colostro.

3.2.4. Factores relacionados com o lactente ^[17,18,19]

Os efeitos dos fármacos nos recém-nascidos podem ser maiores que nos lactentes com mais idade, dado que estes últimos já possuem as funções renal e hepática um pouco mais desenvolvidas.

- Farmacocinética do lactente: os recém-nascidos, tal como descrito anteriormente, possuem uma permeabilidade gástrica aumentada e um trânsito intestinal diminuído, pelo que há maior probabilidade de absorção do fármaco difuso no leite.

- Idade gestacional: os recém-nascidos pré-termo têm maior probabilidade de absorção dos fármacos devido à sua imaturidade metabólica e renal.

- Quantidade de leite e capacidade de sucção: há uma relação diretamente proporcional entre a quantidade de leite ingerida pelo lactente e a quantidade de fármaco absorvida, assim como quanto maior for o reflexo da sucção, maior será a ejeção láctea e, portanto, maior a probabilidade de absorção do fármaco.

Existem alguns métodos que permitem calcular e prever qual será a quantidade de fármaco absorvida pelo lactente, para que, de certa forma, seja possível avaliar a segurança de determinado fármaco. Assim:

Índice leite/plasma

Define-se como sendo a razão entre as concentrações do fármaco no leite e no plasma, em estado de equilíbrio, sendo frequentemente utilizada para estimar a quantidade de fármaco difundida para o leite materno [17,18]. Desta forma, quanto menor for esta razão, menor será a quantidade de fármaco que passa para o leite materno. Por outro lado, para o mesmo valor de índice leite/plasma, a quantidade que passa para o leite é tanto menor quanto maior for o volume de distribuição [18].

$$\text{Índice leite/plasma} = \frac{\text{concentração de fármaco no leite}}{\text{concentração de fármaco no plasma}}$$

Dose teórica recebida pelo lactente/Dose absoluta no lactente

Consiste na quantidade teórica máxima que o lactente pode receber do fármaco que a mãe tomou através do leite [17,18]. É um valor estimado a partir da concentração do medicamento no leite materno, publicada em bibliografia, e do volume de leite que normalmente o lactente ingere (normalmente considerado 150ml/kg) [17,18].

$$\text{Dose no lactente} = \text{concentração do medicamento no leite} \times \text{volume de leite ingerido}$$

Dose relativa no lactente

Este é um dos métodos mais utilizados e define a relação entre a dose de fármaco recebida pelo lactente e a dose materna [17,18]. Para que o fármaco seja considerado seguro, a dose relativa no lactente deve ser inferior a 10% [18]. Por outro lado, este método considera que os mecanismos farmacocinéticos da mãe e do lactente são iguais, pelo que não se mostra muito eficaz [17].

$$\text{Dose relativa no lactente} = \frac{\text{Dose absoluta no lactente (ug/kg/dia)}}{\text{Dose materna (ug/kg/dia)}} \times 100$$

3.3. Minimização do risco de exposição ao fármaco pelo lactente

Existem algumas estratégias que podem ser adotadas quando surge a necessidade da utilização de medicamentos durante a amamentação, como sejam a avaliação da necessidade de utilização do fármaco, preferência por um fármaco que se conheça a segurança para o bebé, preferência, sempre que possível, pela via de administração tópica em detrimento da via oral ou intravenosa (IV), evicção de fármacos com ação prolongada no tempo, programação do horário de administração do fármaco (de forma a que o pico de ação do mesmo não coincida com o horário de amamentação), preferência por fármacos com um só princípio ativo e evitar a automedicação.^[10,17,18,20]

3.4. Fármacos que alteram o volume de leite materno

Existem substâncias/fármacos que, consoante as necessidades, podem conduzir ao aumento da produção de leite materno, ou à sua diminuição, levando à supressão da lactação.

- Aumento do volume de leite materno

As substâncias que auxiliam o início da produção de leite e que atuam na sua manutenção, conduzindo ao aumento da quantidade de leite materno produzido, designam-se galactagogos^[10,21]. Normalmente, estas substâncias atuam como antagonistas dos recetores da dopamina, através do aumento da prolactina sérica, que conduz à neutralização da influência da dopamina sobre a prolactina^[21]. Existem inúmeros fármacos que atuam como galactagogos, como a clorpromazina, hormona do crescimento, fenogreco (erva medicinal de origem mediterrânica), hormona secretora da tireotropina, etc^[10]. No entanto, serão apresentados com mais detalhe os fármacos mais frequentemente utilizados, ou seja, a metoclopramida e a domperidona^[10,21].

A utilização de galactagogos deve estar reservada para situações em que já se eliminaram todas as causas passíveis de causarem baixa produção de leite materno^[21]. Contudo, um pequeno aumento no volume de leite pode resultar em imensos benefícios para o lactente, sobretudo para recém-nascidos prematuros e de baixo peso^[21].

- Metoclopramida

O efeito galactagogo da metoclopramida (fármaco pró-cinético, indicado para o controlo de náuseas/vómitos) foi descoberto pela primeira vez em 1975^[21]. O seu efeito é dose-

dependente, sendo que normalmente é utilizada uma dose de 10-15mg 3x/dia, por via oral, durante 1-2 semanas ^[17]. Este fármaco é transferido para o leite em pequenas quantidades, pelo que se pode considerar seguro ^[10], no entanto, apresenta possibilidade de existência de efeitos adversos como tremor e bradicinésia, principalmente na mãe ^[17].

- Domperidona

A domperidona tem como mecanismo de atuação a estimulação da secreção de prolactina, funcionando como antagonista dopaminérgico ^[17]. Apesar de apresentar um aumento da prolactina menor que a metoclopramida, quando utilizadas na mesma dose, a domperidona torna-se mais segura, pois é menos lipossolúvel e possui maior peso molecular que a metoclopramida diminuindo a probabilidade de atravessar a barreira hemato-encefálica e provocar efeitos adversos ^[17,21,22]. É utilizada normalmente numa dose de 10-30mg, 3x/dia ^[17].

o Diminuição do volume de leite materno/ supressão da lactação

Embora não sejam muito frequentes, existem situações em que a amamentação pode ser prejudicial para o bebé, tornando-se necessário diminuir/suprimir a produção láctea. As causas que levam à supressão da lactação são relacionadas com a mãe e/ou com o bebé ^[23]. O cancro da mama, tratado ou em tratamento, mulheres HIV positivo, hepatite, citomegalovírus, radioterapia e lesão mamária por herpes simplex são algumas das causas maternas que conduzem à supressão da lactação. Quanto às causas relacionadas com o lactente, é de referir: imaturidade de sucção ou deglutição, fenda palatina (que impede a sucção), fenilcetonúria, galactosémia e mal-formações neonatais (orofaringe e traqueia, cardiopatia, pneumonia grave e hiperbilirrubinémia) ^[23].

Para suprimir a lactação, podem utilizar-se métodos não farmacológicos e métodos farmacológicos, sendo que, segundo a OMS, os primeiros são os mais efetivos ^[23]. Os métodos não farmacológicos devem associar-se entre si e incluem:

- ⇒ Extração de pequenas quantidades de leite, para alívio mamário;
- ⇒ Sustentação dos seios;
- ⇒ Aplicação de compressas quentes ou frias;

Em relação aos métodos farmacológicos, os fármacos utilizados podem atuar essencialmente por dois mecanismos: inibição da ação local da prolactina ou diminuição da secreção de prolactina ^[23]. Tal como acontece com os galactagogos, existem inúmeros fármacos capazes de diminuir a produção de leite materno e, conseqüentemente, levar à supressão láctea, como estrogénios, bromocriptina, carbegolina, pseudo-efedrina, entre outros ^[17,23].

- Bromocriptina/ Carbegolina

Tanto a bromocriptina como a cabergolina são fármacos pertencentes ao grupo dos alcalóides do *ergot* ^[17]; actuam por antagonismo dos recetores da dopamina na hipófise, levando à diminuição da produção de prolactina, possuindo ambos indicação farmacológica para a inibição da lactação ^[2,23,24,25]. Contudo, devido à grande incidência de efeitos adversos como náuseas e vômitos, episódios de hipertensão arterial, enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral hemorrágico em mulheres que tomavam bromocriptina, passou a optar-se pela cabergolina ^[17]. Esta, foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 2005 para esta indicação farmacológica, sendo de referir que possui eficácia terapêutica, regimes posológicos adequados e menor incidência de efeitos adversos, quando comparada com a bromocriptina ^[23].

3.5.Utilização de fármacos durante a amamentação

Os fármacos utilizados por mulheres quando estão a amamentar são, normalmente, classificados consoante o grau de segurança para o bebé. Assim, temos quatro grupos ^[2]:

⇒ Fármacos seguros para utilização durante o período de amamentação: a sua utilização não apresenta qualquer tipo de efeitos adversos para o lactente.

⇒ Fármacos moderadamente seguros para utilização durante o período de amamentação: existe algum risco de efeitos adversos no lactente, embora sejam pouco significativos. A amamentação não deve ser interrompida e deve observar-se o lactente.

⇒ Fármacos potencialmente perigosos para utilização durante o período de amamentação: existem evidências de que estes fármacos causam efeitos adversos no lactente. É necessário estabelecer o equilíbrio entre o risco e o benefício, quando não existe disponibilidade de substituição por fármacos que sejam mais seguros. O lactente deve ser observado regular e rigorosamente.

⇒ Fármacos contra-indicados durante o período de amamentação: fármacos em que o risco de efeitos adversos é muito superior ao benefício da amamentação. Nestes casos, recomenda-se a suspensão da amamentação ou a substituição por outros fármacos mais seguros.

3.5.1. Fármacos seguros para utilização durante o período de amamentação
(Tabela1)^[2,10,17,26,27]

Classe Farmacológica	Fármacos pertencentes à classe farmacológica
Analgésicos e Anti-Inflamatórios não Esteróides (AINE's)	Paracetamol, Diclofenac, Ibuprofeno
Analgésicos Opióides	Fentanil, Buprenorfina, Naltrexona
Anestésicos	Halotano, Lidocaina, Ropivacaina
Corticosteróides	Hidrocortisona, Prednisolona, Beclometasona
Anti-histamínicos	Cetirizina, Desloratadina, Prometazina
Anti-tússicos	Dextrometorfano
Broncodilatadores	Salmeterol, Brometo de Ipatrópio, Terbutalina
Anti-hipertensores	Captopril, Metildopa, Nifedipina, Enalapril
Diuréticos	Hidroclorotiazida, Espironolactona
Anti-ácidos	Esomeprazol, sucralfato, Famotidina
Anti-eméticos e Gastrocinéticos	Metoclopramida, Domperidona
Anti-diarreicos	Loperamida, Pectina
Laxantes	Bisacodilo, Docusato
Antibióticos	Amoxicilina, Azitromicina, Eritromicina, Gentamicina, Imipenem, Piperacilina, Rifampicina, Trimetropim, Vancomicina
Anti-fúngicos	Cetoconazol, Fluconazol, Nistatina
Anti-diabéticos	Insulina, Metformina
Anti-coagulantes	Heparina, Varfarina
Neurolépticos	Haloperidol, Quetiapina, Sulpirida
Anti-convulsivantes	Ácido Valproico, Carbamazepina, Fenitoína
Anti-neoplásicos	Hidroxiureia
Antidepressivos	Fluoxetina ¹ , Mirtazapina, Sertralina, Trazodona

Tabela 1 – Fármacos seguros para utilização durante o período de amamentação

¹ Utilizar apenas depois do primeiro mês de vida do bebê

Dos fármacos referidos na tabela 1 é de evidenciar as características de alguns fármacos mais frequentemente utilizados, tanto no quotidiano, como em doenças que normalmente afetam as mulheres em idade fértil como diabetes, hipertensão arterial, asma e depressão.

- Analgésicos
 - Paracetamol

O paracetamol está indicado no tratamento sintomático de situações agudas, como síndromes gripais, cefaleias e odontalgias como analgésico e/ou antipirético, e como analgésico antes e depois de intervenções cirúrgicas, sendo um dos fármacos mais frequentemente utilizados para tratar a dor [28].

Mostra-se seguro para a utilização durante o período de amamentação, sendo os efeitos adversos nos lactentes raros. Para além disso, existem estudos em que se administraram 1000-2000 mg de paracetamol a mulheres, 2 a 4 horas antes da amamentação e na urina dos bebés, colhida entre 1,5-3 horas após a amamentação, foram detectadas 401mcg de paracetamol [29]. Existe ainda outro estudo, em que após a administração de 650 mg de paracetamol à mulher a amamentar, o fármaco não foi encontrado na urina de bebés (idades compreendidas entre os 2 e os 22 meses de idade), após o período de amamentação. [29]

- Anti-tússicos
 - Dextrometorfano

O dextrometorfano é utilizado para o tratamento sintomático da tosse não produtiva ou irritativa; possui como principal metabolito o dextrorfano, que se liga aos recetores σ , produzindo a atividade antitússica [30]. Os efeitos deste fármaco sobre o leite materno ou sobre os lactentes não têm sido estudados, mas é pouco provável que surjam efeitos adversos no bebé quando a mulher utiliza o fármaco em doses terapêuticas, facto esse confirmado por estudos de toxicidade reprodutiva, em ratos [30,31].

- Broncodilatadores
 - Salmeterol

O salmeterol é um broncodilatador administrado por via inalatória, atuando como agonista seletivo dos recetores beta-2 adrenérgicos; possui longa duração de ação, produzindo um efeito broncodilatador durante 12h (no mínimo) e possui indicações para o tratamento da asma [32].

Não existem estudos sobre a utilização do salmeterol durante a lactação; no entanto, os estudos sobre um fármaco semelhante (Terbutalina) indicam que não é excretado pelo leite materno. Desta forma, existem autores que consideram que a utilização de broncodilatadores por via inalatória durante a amamentação é aceitável, devido à baixa biodisponibilidade e níveis séricos obtidos após a administração [33].

- Anti-Hipertensores
 - Captopril

O captopril é um inibidor competitivo da enzima de conversão da angiotensina (IECA) e é utilizado no tratamento da HTA [34]. Devido aos seus baixos níveis no leite materno, o captopril pode ser utilizado durante a amamentação, uma vez que as quantidades absorvidas pelo bebé são pequenas, não se esperando a ocorrência de reacções adversas [35].

- Diuréticos
 - Hidroclorotiazida

A hidroclorotiazida é um diurético indicado no tratamento de edemas associados a algumas patologias como a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e a insuficiência renal crónica, por exemplo, sendo também utilizada no tratamento da HTA, em combinação com outros anti-hipertensores. O seu mecanismo de ação passa por aumentar a excreção de sódio e, consequentemente, de água, mas também de potássio [36].

Evidências científicas demonstram que a hidroclorotiazida pode ser tomada por mulheres a amamentar, em doses de 50mg/dia ou menos, sem se verificarem alterações eletrolíticas no recém-nascido. Porém, a utilização de elevadas doses deste fármaco pode provocar uma diurese intensa, conduzindo à diminuição da produção de leite [37].

- Espironolactona

A espironolactona é um diurético poupador de potássio, sendo um antagonista específico do receptor da aldosterona. O seu mecanismo de ação consiste em aumentar a excreção de sódio e água mantendo, simultaneamente, a homeostase do potássio [38].

Tal como a hidroclorotiazida, também a espironolactona é aceitável durante o período de amamentação, existindo, igualmente, evidências científicas de que não houve alterações electrolíticas em bebés amamentados por mulheres que tomavam este fármaco [39].

- Anti-eméticos

- Metoclopramida

A metoclopramida é um antagonista dos recetores D2 da dopamina e dos recetores 5-HT3 e 5-HT4 da serotonina, exercendo ação anti-emética. Como tal, este fármaco está indicado no tratamento de náuseas e vômitos associados a técnicas cirúrgicas e/ ou anestésicas, náuseas e vômitos associados a oncologia, perturbações da motilidade digestiva e preparação para a realização de exames ao tubo digestivo [40].

Este fármaco é excretado no leite materno em quantidades variáveis, sendo que a maioria dos lactentes absorve menos de 10% da dose administrada pela mãe, não ocorrendo efeitos adversos. Por outro lado, existem quantidades deste fármaco que, quando excretadas no leite materno, podem ainda ser farmacologicamente activas, provocando alguns efeitos adversos no lactente. Contudo, a maioria dos estudos efetuados com a metoclopramida não demonstraram a ocorrência de efeitos adversos no lactente [41]. Muitas vezes este fármaco é ainda utilizado como galactagogo, isto é, provoca o aumento da produção láctea, tal como referido anteriormente [42].

- Domperidona

A domperidona é um antagonista dos recetores da dopamina e possui propriedades gastrocinéticas e anti-eméticas, estando indicada para situações de náuseas e vômitos, desconforto nos quadrantes superiores do abdómen e regurgitação do conteúdo gástrico. Dado que não atravessa facilmente a barreira hemato-encefálica, os seus efeitos extrapiramidais são raros. Tal como a metoclopramida, a domperidona favorece a libertação de prolactina, actuando igualmente como galactagogo [42].

Alguns dados relativos a estudos sobre a excreção da domperidona no leite materno indicam que o lactente recebe uma dose inferior a 0,1% do total administrado à mãe, não estando descritos

efeitos adversos em bebês cujas mães tomaram este fármaco durante o período de amamentação^[43].

- Anti-diarréicos
 - Loperamida

A loperamida é um anti-diarréico, indicado no tratamento sintomático da diarreia aguda e crónica que diminui o volume das fezes, aumentando a sua consistência. Visto que possui uma elevada afinidade para a parede intestinal, este fármaco quase não atinge a circulação^[44]. Assim, é muito pouco provável que o fármaco afecte o lactente^[45].

- Antibióticos
 - Amoxicilina

A amoxicilina é um antibiótico do grupo dos beta-lactâmicos e possui um largo espectro de ação, inibindo as enzimas responsáveis pela síntese da parede celular bacteriana^[46].

De acordo com alguns estudos efetuados, a utilização de doses únicas de 1g de amoxicilina pela mãe levaram a baixos níveis do fármaco no leite; apesar de ocasionalmente se verificar a existência de rash cutâneo, diarreia ou desequilíbrio da flora intestinal dos lactentes, a utilização deste antibiótico durante o período de amamentação é aceitável, pois estes efeitos não foram devidamente avaliados^[47].

- Anti-diabéticos
 - Metformina

A metformina é um anti-diabético oral, indicado no tratamento da Diabetes *mellitus* tipo 2 em indivíduos obesos. Os seus mecanismos de ação consistem na redução da produção de glicose hepática, no aumento da sensibilidade à insulina pelo músculo e no atraso da absorção de glicose no intestino^[48]. Alguns estudos indicam que a quantidade de metformina excretada no leite materno é menor que 0,5% da dose que a mãe recebe. Os níveis deste fármaco no leite materno são constantes e, embora em quantidades diminutas, por vezes são detetadas pequenas quantidades de metformina no sangue do lactente, sendo que até ao momento ainda não foram verificados efeitos adversos^[49].

- Anti-depressivos
 - Fluoxetina

A fluoxetina é um inibidor seletivo da recaptação de serotonina (ISRS), sendo utilizado no tratamento dos episódios depressivos *major*, nas perturbações obsessivo-compulsivas e na bulimia nervosa ^[50] De todos os ISRS, a fluoxetina é aquele que apresenta uma maior excreção no leite materno, o que pode resultar em alguns efeitos adversos no lactente como cólicas, sonolência, diminuição do peso ganho, vômitos e fezes aquosas, pelo que é imprescindível a precaução na utilização deste tipo de fármacos ^[51].

3.5.2. Fármacos moderadamente seguros para utilização durante o período de amamentação(Tabela 2) ^[2,10,17,26,27]

Classe Farmacológica	Fármacos pertencentes à classe farmacológica
Analgésicos e Anti-Inflamatórios não Esteroides(AINE's)	Ácido Acetilsalicílico, Indometacina
Analgésicos Opióides	Metadona, Morfina, Tramadol
Anestésicos e indutores anestésicos	Ramifentanil, Tiopental
Corticosteróides	Dexametasona, Fluticasona
Anti-histamínicos	Azelastina, Trimeprazina
Broncodilatadores	Formoterol, Teofilina
Anti-hipertensores	Amlodipina, Bisoprolol, Lisinopril, Telmisartan
Diuréticos	Furosemida, Manitol
Anti-ácidos	Lansoprazol, Rabeprazol
Anti-eméticos e Gastrocinéticos	Dolasetron, meclizina
Laxantes	Sene, Polietilenoglicol
Anti-arrítmicos	Digoxina, Diltiazem
Anticoagulantes	Enoxaparina, Tinzaparina
Antibióticos	Doxiciclina, Levofloxacina, Estreptomicina, Sulfametoxazol+Trimetropim
Anti-virais	Nevirapina, Penciclovir, Zidovudina
Anti-fúngicos	Anfotericina B, Terconazol
Anti-diabéticos	Acarbose, Rosiglitazona
Benzodiazepinas	Alprazolam, Oxazempam, Pentobarbital
Neurolépticos	Flufenazina, Risperidona
Anti-epilépticos	Fenobarbital, gabapentina, topiramato
Antidepressivos	Amitriptilina, Mirtazapina, Venlafaxina

Tabela 2 – Fármacos moderadamente seguros para utilização durante o período de amamentação

Dos fármacos apresentados na tabela é de destacar:

- Analgésicos e Anti-inflamatórios não esteroides (AINE's)

- Ácido Acetilsalicílico

O ácido acetilsalicílico, vulgarmente conhecido como aspirina, está indicado no alívio das dores ligeiras ou moderadas, febre e fenómenos inflamatórios. Apresenta como mecanismo de ação a inibição da síntese das prostaglandinas através do bloqueio das ciclooxigenases. Por outro lado, o ácido acetilsalicílico possui efeito anti-agregante plaquetário, dado que bloqueia a formação do tromboxano A₂ nas plaquetas, sendo este o responsável pelos fenómenos de agregação plaquetária ^[52].

Embora devesse ser evitada a utilização deste fármaco durante o período de amamentação, alguns autores consideram que em baixas doses, como anti-agregante plaquetário, o ácido acetilsalicílico pode ser usado. Após a administração, o fármaco é metabolizado em ácido salicílico, sendo este último excretado no leite materno e passível de causar alguns efeitos adversos no lactente, como acidose metabólica, trombocitopenia, febre, anorexia e petéquias, como foi verificado em alguns estudos. Desta forma, os autores apontam como alternativa ao ácido acetilsalicílico, quando este é utilizado para terapêutica da dor, o paracetamol ou o ibuprofeno ^[53].

- Broncodilatadores

- Teofilina

A teofilina é um fármaco utilizado no tratamento e profilaxia da dispneia derivada das doenças crónicas obstrutivas das vias respiratórias, cujo mecanismo de ação não está totalmente esclarecido. No entanto, pensa-se que possa estar relacionado com a inibição da fosfodiesterase ou com o antagonismo dos recetores da adenosina ^[54]. Alguns especialistas consideram a utilização da teofilina aceitável durante a amamentação, embora ocasionalmente já tenham sido verificados efeitos adversos em lactentes cujas mães tomaram teofilina. A toxicidade da teofilina manifesta-se nos lactentes por irritabilidade e sono inquieto. Assim, apesar de ser aceitável a sua utilização, deve efetuar-se a monitorização das concentrações séricas do fármaco no lactente, de forma a evitar que surjam efeitos adversos. Recomenda-se, ainda, que a administração da teofilina por parte da mulher a amamentar seja efetuada 2h após a amamentação (administração intravenosa) ou 4h após (administração oral), para que o lactente receba a menor quantidade de fármaco possível. A terbutalina apresenta-se como alternativa à teofilina ^[55].

- Anti-hipertensores

- Amlodipina

A amlodipina é um bloqueador dos canais de cálcio, sendo utilizada no tratamento da hipertensão essencial e na angina de peito [56]. A informação existente sobre a utilização da amlodipina durante a amamentação é pouca. O fármaco é considerado seguro durante este período, não estando relatados efeitos adversos nos lactentes, embora existam estudos que referem o surgimento de apneia em lactentes cujas mães tomavam o fármaco, não se conseguindo definir uma relação causal. Assim, deve-se optar por fármacos alternativos [57].

- Bisoprolol

O bisoprolol é utilizado no tratamento da HTA e da angina de peito, atuando como bloqueador dos receptores beta₁ adrenérgicos, sendo altamente seletivo [58]. A informação existente sobre a utilização do bisoprolol durante a amamentação é muito limitada, não existindo evidências científicas de efeitos adversos em lactentes cujas mães tomaram bisoprolol. No entanto, a excreção dos beta-bloqueadores está relacionada com a extensão da ligação às proteínas plasmáticas; com uma percentagem de ligação de 30%, a excreção renal do fármaco é de aproximadamente 50%, apresentando, assim, um elevado risco de acumulação no leite materno. Desta forma, é preferível a utilização de outros fármacos como o propranolol, o labetalol ou o metoprolol [59].

- Lisinopril

O lisinopril é um anti-hipertensor da classe dos IECAS [60]. Devido à inexistência de informação acerca da utilização do lisinopril durante a amamentação é necessária precaução aquando da sua utilização por mulheres a amamentar, sendo preferível a utilização de fármacos alternativos como o captopril ou o enalapril [61].

- Diuréticos

- Furosemida

A furosemida é um fármaco diurético, utilizado no tratamento de edemas com origem cardíaca, hepática e renal e na hipertensão arterial. O fármaco atua na curva ascendente da ansa de Henle através da inibição da reabsorção do NaCl [62]. Existe pouca informação disponível sobre a utilização da furosemida por mulheres a amamentar. No entanto, dado que uma intensa diurese pode diminuir a amamentação, devem ser considerados outros fármacos alternativos como os fármacos do grupo das tiazidas (hidroclorotiazida, por exemplo) [63].

- Antibióticos
 - Estreptomicina

A estreptomicina é um antibiótico aminoglicosido, com actividade sobre *Mycobacterium tuberculosis*, bactérias gram-negativas incluindo *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Yersinia pestis*, *Haemophilus influenzae*, *Francisella tularensis* e algumas espécies de *Proteus*, *Salmonella* e *Shigella*. O fármaco possui ainda atividade sobre algumas bactérias gram-positivas como *Staphylococcus aureus* [64]. A estreptomicina apresenta atividade bactericida, ligando-se à subunidade 30S do ribossoma bacteriano, conduzindo à leitura errada do mRNA [65].

A estreptomicina é pouco excretada no leite materno, pelo que se espera que os lactentes ingiram poucas quantidades de antibiótico. No entanto, recomenda-se precaução na sua utilização, dado que podem surgir efeitos adversos no lactente como diarreia, alterações da flora gastro-intestinal, candidíase ou colite [66].

- Sulfametoxazol+ Trimetropim

O sulfametoxazol, em conjunto com o trimetropim, está indicado no tratamento de infeções das vias respiratórias superiores e inferiores, como otite média aguda ou pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, infeções das vias urinárias como cistite e pielonefrite agudas, infeções do trato gastro-intestinal, como diarreia do viajante. Esta associação atua através do bloqueio do metabolismo do ácido fólico bacteriano; o sulfametoxazol inibe a síntese do ácido di-idropteróico e o trimetropim a redutase do ácido di-hidrofolico. Quando isoladas, as duas moléculas possuem efeito bacteriostático, mas quando usadas em associação o seu efeito é principalmente bactericida [67].

A utilização deste fármaco parece ser aceitável durante a amamentação em lactentes saudáveis. No entanto, deve ser utilizado com precaução, devido à possibilidade de deslocamento da bilirrubina no lactente, podendo causar disfunções cerebrais. Por outro lado, o fármaco deve ser evitado durante a amamentação cujo lactente possui deficiência na enzima Glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) [68].

- Anti-diabéticos
 - Acarbose

A acarbose é um fármaco utilizado na prevenção da manifestação de *diabetes mellitus* tipo 2 em indivíduos com tolerância diminuída à glucose e anomalia da glicémia em jejum, em combinação com a dieta e o exercício físico. A acarbose inibe as enzimas intestinais envolvidas na degradação dos dissacáridos, oligo e polissacáridos, o que conduz a uma diminuição da digestão dos hidratos de carbono, diminuindo, conseqüentemente, a sua absorção. Desta forma, atenuam-se as flutuações dos valores de glucose ao longo do dia, diminuindo o seu valor médio^[69].

Aparentemente, a acarbose é um fármaco seguro para utilização durante o período de amamentação, dado que menos de 2% do fármaco administrado é absorvido no trato gastrointestinal da mulher, esperando-se assim que seja pouca ou nenhuma a quantidade de fármaco excretada para o leite. Porém, deve ser utilizado com alguma precaução, podendo substituir-se por fármacos alternativos como insulina, metformina ou tolbutamida ^[70].

- Benzodiazepinas
 - Alprazolam

O alprazolam está indicado no tratamento de estados de ansiedade, associados a depressão ou a outras situações, como abstinência de álcool e em perturbações relacionadas com o pânico^[71]. O seu mecanismo de ação passa pela ligação ao receptor GABA, potenciando o efeito inibitório do mesmo ^[72]. Existem alguns estudos que referem alguns efeitos adversos em lactentes cujas mães tomavam alprazolam, como sonolência, sedação, e alguns também demonstraram sinais de abstinência do fármaco, no caso em que as mães tomaram alprazolam durante a gravidez e após o parto. Assim, o fármaco carece de alguma precaução na sua utilização, sendo preferível a utilização de outras benzodiazepinas, como o lorazepam ^[73].

- Anti-epilépticos
 - Fenobarbital

O fenobarbital é um anti-epiléptico utilizado nas crises parciais e nas crises generalizadas tónico-clónicas da epilepsia; potencia a inibição da transmissão sináptica sobre o GABA, diminuindo, assim, a frequência das convulsões ^[74]. A farmacocinética do fenobarbital varia muito de indivíduo para indivíduo, assim como, conseqüentemente, a quantidade que é excretada através do leite materno. Desta forma, a quantidade de fármaco existente no leite materno pode

causar efeitos adversos no lactente, pelo que se deve monitorizar a sonolência, o ganho de peso e desenvolvimento normal do bebé [75].

- Topiramato

O topiramato é utilizado nas crises parciais da epilepsia com ou sem generalização secundária e nas crises tónico-clónicas, podendo ser também utilizado na profilaxia da enxaqueca. O seu mecanismo de ação é desconhecido, mas sabe-se que o topiramato aumenta a frequência com que os recetores GABA_A são ativados, potenciando a atividade deste neurotransmissor [76].

A informação existente acerca da utilização do topiramato durante a amamentação indica que o fármaco é seguro, mesmo quando utilizado em doses superiores a 200mg pela mulher. Contudo, é importante observar o bebé, no sentido de monitorizar o aparecimento de diarreia, sonolência, ganho de peso e o desenvolvimento, principalmente em recém-nascidos e quando são utilizadas combinações de anti-epilépticos [77]

- Antidepressivos

- Mirtazapina

A mirtazapina é utilizada nos casos de depressão *major*. Funciona como antagonista α_2 pré-sináptico, aumentando a transmissão de noradrenalina e serotonina. A mirtazapina possui, ainda, alguma atividade antagonista dos recetores histamínicos H₁, donde resultam as suas propriedades sedativas [78].

A informação existente indica que as doses de mirtazapina excretadas no leite materno são baixas, não se esperando a existência de efeitos adversos no lactente e, caso a utilização da mirtazapina seja mesmo necessária, não é preciso descontinuar a amamentação; assim, apenas é importante monitorizar os efeitos comportamentais no bebé e o ganho de peso adequado [79].

- Venlafaxina

A venlafaxina é utilizada no tratamento dos episódios depressivos *major*, na ansiedade generalizada, na perturbação de ansiedade social e no tratamento da perturbação do pânico. O seu mecanismo de ação está relacionado com a potenciação da atividade neurotransmissora do sistema nervoso central, inibindo a recaptção da serotonina e noradrenalina [80]. A utilização de venlafaxina por mulheres a amamentar não representa grande perigo de efeitos adversos em

lactentes, no entanto, estes devem ser monitorizados em relação à sedação excessiva, ao peso ganho e às concentrações séricas de desvenlafaxina (metabolito da venlafaxina) no lactente [81].

3.5.3. Fármacos potencialmente perigosos para utilização durante o período de amamentação (Tabela 3) [2,10,17,26,27]

Classe Farmacológica	Fármacos pertencentes à classe farmacológica
Analgésicos e Anti-Inflamatórios não Esteróides (AINE's)	Colchicina, Naproxeno
Anti-histaminicos	Clemastina, Doxilamina
Vasodilatadores	Nitroglicerina, Nitropussiato
Anti-hipertensores	Fosinopril, Valsartan
Anticoagulantes	Ticlopidina
Antibióticos	Cloranfenicol, Dapsona
Imunossuppressores	Cisplatina, Sirulimus
Anti-diabéticos	Glimepirida
Neurolépticos	Loxapina, Pimozida
Anti-parkinsonicos	Levodopa, Ropinirol
Antidepressivos	Lítio, Tiotixeno
Anti-epilépticos	Felbamato, Etossuximida

Tabela 3– Fármacos potencialmente perigosos para utilização durante o período de amamentação

Relativamente aos fármacos potencialmente perigosos para utilização durante o período de amamentação, é de destacar:

- Analgésicos e Anti-inflamatórios não esteroides (AINE's)
 - Colchicina

A colchicina é o principal alcalóide do *Colchicum autumnale*, sendo um anti-inflamatório utilizado no tratamento das crises agudas da gota e na sua profilaxia, cujo mecanismo de ação

passa pela inibição da fagocitose do macrófago, diminuindo as enzimas inflamatórias [82]. A informação existente sobre a utilização da colchicina por mulheres a amamentar indica que o fármaco é excretado no leite, recebendo o lactente o correspondente a 10% da quantidade total administrada à mãe. Desta forma, podem surgir efeitos adversos no lactente, pelo que se deve evitar a amamentação 6 a 8 horas após a administração do fármaco, de forma a minimizar a exposição do bebé ao fármaco. Assim, é preferível optar por outros fármacos anti-inflamatórios alternativos, como a indometacina e o ibuprofeno [83].

- Naproxeno

O naproxeno está indicado no tratamento da artrite reumatóide, da osteoartrite, profilaxia da enxaqueca, alívio da dor crónica com componente inflamatório e como analgésico e anti-pirético em adultos. Apesar do mecanismo de ação do naproxeno não estar totalmente esclarecido, sabe-se que está relacionado com a inibição das prostaglandinas, como outros fármacos do mesmo grupo [84]. Dado que possui um longo tempo de semi-vida, o naproxeno é excretado no leite materno, sendo passível, tal como foi demonstrado em alguns estudos, de provocar efeitos adversos no lactente como trombocitopénia, anemia aguda, sonolência e vómitos. Assim, é preferível a administração de outros fármacos alternativos como sejam o paracetamol, o ibuprofeno ou a indometacina [85].

- Anti-hipertensores

- Fosinopril

O fosinopril está indicado no tratamento da hipertensão e da insuficiência cardíaca, em combinação com um diurético. É um IECA, impedindo, assim, a conversão da angiotensina I em angiotensina II; desta forma, verifica-se um aumento da concentração sérica de potássio e perda de sódio e fluidos [86]. Dado que não existe informação disponível sobre a utilização do fármaco durante o período de amamentação, deve optar-se por alternativas terapêuticas com um perfil de segurança estabelecido, como o caso do captopril e do enalapril [87].

- Valsartan

O valsartan é utilizado no tratamento da hipertensão essencial, em monoterapia ou em associação com a amlodipina. Funciona como antagonista dos recetores da angiotensina II, impedindo a vasoconstrição [88]. Tal como o fosinopril, não existe informação disponível acerca da segurança da utilização deste fármaco durante a amamentação, pelo que se deve optar por fármacos alternativos como os indicados anteriormente (captopril e enalapril) [89].

- Antibióticos

- Cloranfenicol

O cloranfenicol é um agente anti-microbiano de largo espectro, ativo contra bactérias gram-positivo e gram-negativo, *Rickettsiae*, *Chlamydiae* e *Mycoplasmas*. É utilizado no tratamento da febre tifóide, salmoneloses e meningite bacteriana. O seu mecanismo de ação passa pela ligação à subunidade 50S do ribossoma bacteriano, inibindo a síntese de proteínas bacterianas [90]. A utilização de cloranfenicol deve ser evitada por mulheres durante o período de amamentação, visto existirem evidências científicas de que a quantidade do fármaco que é excretada no leite materno causa graves efeitos adversos no lactente como vômitos, flatulência excessiva, anemia aplástica e distensão abdominal [91].

- Anti-diabéticos

- Glimepirida

A glimepirida está indicada no tratamento da *diabetes mellitus tipo II*. Pertence ao grupo das sulfonilureias, atuando essencialmente por estimulação da libertação de insulina nas células beta pancreáticas, aumentando a resposta das mesmas ao estímulo fisiológico da glucose [92]. Existe pouca informação disponível sobre a utilização da glimepirida durante a amamentação, pelo que deve ser evitada a sua utilização durante este período. Contudo, caso seja utilizada, devem monitorizar-se as concentrações de glucose séricas no lactente [93].

- Anti-depressivos

- Lítio

O lítio é utilizado no tratamento dos episódios de mania e doenças bipolares, sendo também utilizado no tratamento profilático da depressão resistente. Embora não esteja completamente esclarecido, existem evidências que demonstram que o lítio atua na modulação das respostas neuronais e hormonais, interagindo com o segundo mensageiro e aumentando as respostas serotoninérgicas [94]. Existem autores que consideram que o lítio é totalmente contra-indicado em mulheres a amamentar, enquanto outros consideram que o fármaco deve ser utilizado com muita precaução, dado existirem estudos demonstrativos de efeitos adversos no lactente como desidratação, letargia, aumento da TSH e cianose. Para além disso, o lítio causa aumento da prolactina sérica [95].

- Anti-epilépticos
 - Felbamato

O felbamato é um fármaco anti-epiléptico utilizado como terapêutica adjuvante da epilepsia e no síndrome de Lennox-Gastaut, em crianças com idade superior a 4 anos, não sendo normalmente utilizado como terapêutica de primeira linha. O mecanismo de ação do felbamato não é totalmente conhecido, mas sabe-se que tem um pequeno efeito inibidor sobre o recetor GABA. O fármaco possui, ainda, alguma atividade anti-convulsivante ^[96]. Não existe muita informação disponível sobre a utilização do felbamato durante a amamentação, mas a sua utilização não é aconselhada dado existirem estudos que demonstram a ocorrência de efeitos adversos no lactente como toxicidade hematológica e hepática ^[97].

3.5.4 Fármacos potencialmente perigosos para utilização durante o período de amamentação (Tabela 4)^[2,10,17,26,27]

Classe Farmacológica	Fármacos pertencentes à classe farmacológica
Analgésicos e Anti-Inflamatórios não Esteróides (AINE's)	Antipirina
Anti-arrítmicos	Amiodarona
Hormonas	Dietilbestrol, Tamoxifeno
Anti-parkinsonianos	Bromocriptina
Anti-depressivos	Doxepina (revogado)
Anti-epilépticos	Zonisamida
Anti-neoplásicos	Ciclofosfamida, Clorambucil, Doxorubicina

Tabela 4– Fármacos contra-indicados para utilização durante o período de amamentação

Relativamente aos fármacos potencialmente perigosos para utilização durante o período de amamentação é de referir:

- Anti-arrítmicos
 - Amiodarona

A amiodarona é um fármaco anti-arrítmico utilizado na prevenção de taquicardias ventriculares e fibrilhação auricular e na prevenção da morte por arritmias em doentes com alto risco. As suas propriedades anti-arrítmicas estão relacionadas com o prolongamento do potencial de ação da fibra cardíaca, com a redução do automatismo sinusal provocando bradicardia, inibição alfa e beta-adrenérgica, aumento do período refractário e diminuição da excitabilidade miocárdica [98].

A utilização da amiodarona durante o período de amamentação está contra-indicada, devido ao facto de causar efeitos adversos graves no lactente, como efeitos cardíacos e desenvolvimento de hipotiroidismo [99].

- Hormonas
 - Tamoxifeno

O tamoxifeno está indicado no tratamento do cancro da mama, funcionando como antagonista dos estrogénios, evitando a ligação dos estrogénios aos seus recetores [100]. Não existem estudos que demonstrem se o tamoxifeno é, ou não, excretado através do leite materno, pelo que não se recomenda a sua utilização durante o período de amamentação; para além disso, o fármaco pode causar a supressão da lactação [101].

- Anti-parkinsónicos
 - Bromocriptina

A bromocriptina é um fármaco com indicações terapêuticas endocrinológicas, como perturbações menstruais, e neurológicas, sendo utilizado no tratamento da doença de Parkinson em associação com outros fármacos anti-parkinsónicos. A bromocriptina atua como agonista dopaminérgico [102]. Apesar de não estarem descritos efeitos adversos em lactentes cujas mães utilizaram a bromocriptina durante a amamentação, o fármaco está contra-indicado durante este período dado que provoca a supressão da lactação [103].

- Anti-epilépticos
 - Zonisamida

A zonisamida é um anti-epiléptico utilizado no tratamento das crises parciais da epilepsia, com generalização secundária; é utilizado em monoterapia ou como terapêutica adjuvante. A zonisamida bloqueia os canais de sódio e cálcio, responsáveis por transmitirem os impulsos elétricos entre as células nervosas. Por outro lado, a zonisamida atua ainda sobre o GABA, ajudando a estabilizar a atividade eléctrica cerebral ^[104]. O fármaco está contra-indicado na amamentação devido ao facto de provocar efeitos adversos no lactente relacionados com o seu desenvolvimento ^[105].

- Anti-neoplásicos
 - Ciclofosfamida

A ciclofosfamida é um agente anti-neoplásico usado em monoterapia ou regimes de quimioterapia para o tratamento de leucemias, linfomas, mielomas e tumores sólidos malignos não metastizados como cancro da mama, ovário e pulmão. O fármaco tem um efeito citostático, funcionando como agente alquilante durante o processo de divisão celular, impedindo a síntese normal do DNA ^[106]. A ciclofosfamida está contra-indicada durante o período de amamentação devido ao facto de existirem estudos que demonstram efeitos adversos no lactente como neutropénia, trombocitopénia e diminuição da hemoglobina ^[107].

3.5.5.Substâncias de Abuso

O consumo de algumas substâncias classificadas como drogas sociais e substâncias de abuso durante o período de amamentação pode trazer algumas consequências graves ao desenvolvimento normal do lactente, como se pode verificar de seguida ^[18,108].

A nicotina, componente maioritário do cigarro, é excretada através do leite materno e a exposição passiva do lactente a este composto pode resultar no desenvolvimento e agravamento de doenças respiratórias, aumento da duração e frequência das mesmas, assim como aumento do número de hospitalizações. Por outro lado, a nicotina, quando excretada através do leite materno, provoca ainda a diminuição dos níveis de prolactina e mudanças na composição e sabor do leite, conduzindo, assim, a uma diminuição do aporte de leite ^[108].

A cocaína, uma das drogas sociais mais utilizadas em todo o mundo, ao ser excretada através do leite materno, é absorvida pelo trato gastro-intestinal do lactente possuindo uma biodisponibilidade de 60-80%. Existem estudos que demonstram que a exposição passiva do bebê à cocaína consumida pela mãe influencia o desenvolvimento neuronal da criança, podendo ainda conduzir a sinais de intoxicação como agitação, desorientação, irritabilidade, tremores, midríase, taquicardia e hipertensão [18,109,110].

O Cannabis, derivado da planta *Cannabis sativa*, também denominado marijuana ou haxixe, é utilizado para vários fins, mas também como droga de abuso. O seu metabolito, o THC, é excretado através do leite materno, atingindo-se um índice leite/plasma de cerca de 8. Assim, a utilização desta substância por mulheres a amamentar pode resultar em efeitos adversos no lactente, como sedação, redução do tônus muscular e atrasos no desenvolvimento, podendo ainda afetar as células cerebrais [18,111].

Entretanto, também a heroína e o álcool são perigosos para a saúde do lactente. A primeira porque a sua concentração no leite é cerca de o dobro da concentração no plasma, o que pode representar perigo de adição para o lactente. O segundo porque para além de provocar sedação no bebê altera o odor do leite materno, levando à diminuição da quantidade de leite consumida pelo lactente [18].

3.6. Contraceção na amamentação

Após a gravidez e durante o período de amamentação, o corpo da mulher passa por várias transformações emocionais e físicas e o retorno à fertilidade é variável, possuindo um intervalo entre dias a meses. Desta forma, torna-se essencial que a mulher volte a utilizar contraceção no período pós-parto, existindo vários métodos de contraceção disponíveis, cuja seleção depende da mulher, do tipo de amamentação (exclusiva ou não), do acesso a cuidados de saúde, entre outros fatores, devendo salientar-se que o método escolhido deve ser seguro e eficaz, não interferindo na amamentação ou no sistema hormonal da mulher [112]. Em seguida, são descritos alguns dos métodos contraceptivos que podem ser utilizados nesta etapa da vida da mulher, apresentando-se as suas características, vantagens e desvantagens.

- Contraceção não hormonal
 - Amamentação

A utilização da amamentação como método contraceptivo é comum, principalmente nos países menos desenvolvidos. Existem estudos indicativos de que este método, na presença de amenorreia, pode possuir uma eficácia de cerca de 98% ^[112].

A amamentação provoca a secreção de elevados níveis de prolactina, conduzindo à alteração dos níveis de estrogénios, impedindo, assim, a ovulação.

Contudo, o regresso da ovulação é impreciso e dependente de variáveis biológicas como fatores nutricionais, culturais e sócio-económicos relativos à mulher mas também da frequência das mamadas, ansiedade, stress ou algum problema de saúde do bebé ^[112].

Desta forma, podemos verificar que a amamentação, por si só, não constitui uma contraceção muito eficaz, pelo que se deve associar outro método contraceptivo, hormonal ou de barreira, por exemplo ^[112].

- Métodos Barreira

Dentro dos métodos contraceptivos denominados “métodos barreira” podemos incluir o preservativo, o diafragma e o dispositivo intra-uterino (DIU).

O preservativo, masculino ou feminino, é um método contraceptivo com uma elevada eficácia sendo falível entre 3-15% dos casos, aliado à enorme vantagem de ser o único meio de contraceção que protege contra as doenças sexualmente transmissíveis. No entanto, acaba por não ser muito selecionado por parte dos casais, que referem que o uso do preservativo se traduz numa interferência negativa durante a relação sexual, com diminuição do prazer ^[112].

O diafragma é um método contraceptivo que pode ser colocado até seis semanas após o parto, mas é muito dependente da motivação da mulher. A sua eficácia depende do tamanho e da sua adequada localização no canal vaginal, sendo que este método pode falhar entre 6 a 20% dos casos, obtendo-se os melhores resultados em mulheres com mais de 35 anos, onde já existe redução da fertilidade ^[112,113].

Quanto ao DIU, existem vários tipos, existindo os de cobre e os libertadores de progesterona, sendo estes últimos já considerados métodos contraceptivos hormonais. No que respeita ao DIU contendo cobre, este atua através de uma reação inflamatória no endométrio, interferindo no transporte dos espermatozóides ^[112]. É um método contraceptivo seguro, eficaz, de longa duração

de ação e não interferente na lactação. O DIU pode ser colocado imediatamente após o parto ou até 6 semanas depois, sendo que as taxas de expulsão do dispositivo são superiores quando colocado no pós-parto imediato ^[112,113].

- Contraceção Hormonal

A utilização de contraceção hormonal durante a amamentação tem o seu uso limitado, devido à possibilidade da passagem de hormonas através do leite materno, o que pode afetar o desenvolvimento e crescimento do recém-nascido ^[112].

- Contraceptivos combinados

Os contraceptivos combinados normalmente baseiam-se na associação de um estrogénio com progesterona. Exercem a sua ação através do bloqueio da ovulação, pela inibição da secreção das hormonas folículo estimulante (FHS) e luteinizante (LH); para além disso, ainda conduzem ao aumento da espessura do muco cervical, dificultando a passagem dos espermatozóides ^[112,113]. Este tipo de contraceção existe na forma oral, intramuscular, transdérmica e vaginal.

A contraceção hormonal combinada não é aconselhável durante a amamentação, dado que os estrogénios provocam a inibição da secreção da prolactina, o que conduz a alterações no leite materno que podem ser prejudiciais ao bebé. Por outro lado, da associação entre estrogénios e progesterona decorre um aumento do risco de trombose venosa e arterial para a mulher, risco esse que aumenta cerca de 60 vezes quando se utiliza este tipo de contraceção nas primeiras 6 semanas após o parto, onde se verifica hipercoagulação ^[112,113].

- Contraceptivos apenas com progesterona

Os contraceptivos hormonais que contêm apenas progesterona atuam através da inibição do pico de LH, causando anovulação e a hipertrofia do endométrio. São uma boa opção para a contraceção no pós-parto pois não interferem na quantidade e na qualidade do leite materno, assim como no desenvolvimento do recém-nascido. Para além disso, possuem vantagens quanto aos métodos contraceptivos combinados na medida em que não alteram o sistema hemostático, não havendo risco de tromboembolismo ^[112].

Tal como os contraceptivos combinados, aqueles que possuem apenas progesterona também existem em diversas formas, como a oral, intramuscular e implante. De todas as formas de administração existentes, as mais utilizadas são a oral e o implante. Sob a forma oral, existem as minipílulas, constituídas por baixas doses de hormona, podendo ser utilizadas durante 6 meses após o parto ou até a mulher recomeçar a menstruar; existem também as pílulas com dosagem

mais elevada de progesterona (75mcg), que são mais eficazes e podem ser utilizadas até ao final da amamentação ^[112,113].

Quanto aos implantes subdérmicos, constituem igualmente uma boa opção dado que são altamente eficazes, com longa duração (3-5 anos), fáceis de utilizar e facilmente removíveis, permitindo que a mulher engravide assim que a sua utilização seja interrompida ^[112,113].

4. Conclusão

O principal objetivo desta dissertação consiste em alertar os profissionais de saúde, nomeadamente os farmacêuticos, assim como a população em geral, para a possível conjugação da administração de fármacos durante a amamentação. Sabe-se que a maioria das pessoas é pouco receptiva a este tema, em parte devido à pouca informação existente.

Sendo o farmacêutico o profissional de saúde de mais fácil acesso à população, essencialmente a nível da farmácia comunitária, pretende-se que o mesmo consiga prestar os conselhos e a informação necessária às mulheres que estão a amamentar, pois como foi descrito nesta dissertação, existem patologias onde não se pode colocar a hipótese de não se administrar a medicação necessária, sob pena de agravar a doença já existente.

Desta forma, e sempre que surja a necessidade de administração de fármacos durante este período, deve optar-se por fármacos já estudados e que se saiba que não se incorre no risco de ocorrência de efeitos adversos para o bebé, ou que o mesmo é mínimo. Adicionalmente, o farmacêutico pode informar das várias formas de minimizar a exposição do bebé ao fármaco durante a amamentação.

Apesar de este tema ter vindo a ser bastante estudado ao longo dos últimos tempos, continua a surgir a necessidade de constantes atualizações sobre o mesmo, tendo sempre como principal objetivo o incentivo e a proteção da amamentação.

5. Bibliografia

- [1] World Health Organization (WHO). **Breastfeeding**. [online] <http://www.who.int/topics/breastfeeding/en/>, [citação: 12 de Março de 2014]
- [2] **Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia**. Manual de Aleitamento Materno. 2010. p. 17-18
- [3] Mamaminha. **Centro de Apoio pré e pós-natal**. *A importância do Colostró*. [online] <http://www.mamaminha.com/colostró.shtml>. [citação: 12 de Março de 2014]
- [4] Encyclopaedia Britannica. **Composition and Properties of Milk**. [online] <http://www.britannica.com/EBchecked/topic/327330/lactation/76155/Composition-and-properties-of-milk> [citação: 12 de Março de 2014]
- [5] Cheston, M.B. Jr. **Sensitivity of the young infant to drug exposure through human milk**. *Advanced Drug Reviews*. vol 55, 687-693 [online] 2003 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0169409X03000292> [citação: 11 de Março de 2014]
- [6] Cheston, M.B, Geral, B. **Drugs and chemicals in human milk**. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*. vol 10, 149-159 [online] 2005 <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1744165X0400068X>. [citação: 11 de Março de 2014]
- [7] Shinya, I, Amy, L. **Drug Excretion into breast milk-Overview**. *Advanced Drug Reviews*. vol 55, 617-627, [online] 2003 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12706545> [citação: 7 de Março de 2014]
- [8] Poirier, M., Temporão, J. **Promovendo o Aleitamento Materno**, 2ª edição, Brasília [online] 2007 <http://www.unicef.org/brazil/pt/aleitamento.pdf> [citação: 12 de Março de 2014]
- [9] Bértolo, H., Levy, L. **Manual de Aleitamento Materno**, *Iniciativa Hospitais Amigos dos Bebés* [online] 2008 http://www.unicef.pt/docs/manual_aleitamento.pdf [citação: 12 de Março de 2014]

[10]Chaves, R.G, *et al*, **Medicamentos e amamentação: actualização e revisão aplicadas à clínica materno-infantil** [online] 2007 25(3):276-288 <http://www.scielo.br/pdf/rpp/v25n3/a14v25n3.pdf> [citação: 7 de Março de 2014]

[11]Kearns, G.L., *et al*, **Developmental Pharmacology-Drug Disposition, Action, and Therapy in Infants and Children**,*The New England Journal of Medicine*, 2003, 1157-1167

[12]Malgor, V, **Farmacocinética y farmacodinamia en pediatria**, *Farmacologia Pediátrica*, capítulo 4, 77-87 (artigo hospital Luz?)

[13]Ramirez, C.C., Poy, M.J.C, **Terapêutica Farmacológica en Pediatría: Aspectos Generales**. In Vicente,C.A. *et al*.**Farmácia Pediátrica Hospitalária**. Elsevier España.2011.p1-14

[14]Koda-Kimble, M.A., *et al*, **Applied Therapeutics, The clinical use of drugs**, 9th edition

[15]Liberato, E, *et al*, **Fármacos em crianças**, *Secretaria da Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos*

[16]Youngkin, E.Q, *et al*, **Pharmacotherapeutics, a Primary Care Guide**, 2nd edition

[17]Chaves, R.G, Lamounier, J.A., **Uso de medicamentos durante a lactação**, *Jornal de Pediatria*, Rio de Janeiro v.80, n.5, 189-198 [online] 2004 <http://www.scielo.br/pdf/jped/v80n5s0/v80n5s0a11.pdf> [citação:20 de Março de 2014]

[18]Cortizas, B.F, Oreiro, M.L, **Medicamentos en embarazo y lactancia**, In Vicente, C.A. *et al*.**Farmácia Pediátrica Hospitalária**.Elsevier España.2011.p121-140

[19]Costa, A.G., Domiciano, M.F., **Medicamentos e lactação: uma revisão do tema**. Universidade Católica de Goiás, Goiânia [online] 2008 <http://www.cpgls.ucg.br/ArquivosUpload/1/File/CPGLS/IV%20MOSTRA/SADE/SAUDE/ME DICAMENTOS%20E%20LACTAO.pdf> [citação: 24 de Março de 2014]

[20]Cunninham, *et al*,**Obstetricia de Williams**,23^aedição, p.653 [online] 2010 <http://books.google.pt/books?id=QiGWzu3whWkC&pg=PA653&dq=minimiza%C3%A7%C3%A3o+exposi%C3%A7%C3%A3o+a+farmacos+por+bebes&hl=pt-PT&sa=X&ei=uR07U5LFNISr7AbPtIDoCw&ved=0CDEQ6AEwAA#v=onepage&q=minimiz a%C3%A7%C3%A3o%20exposi%C3%A7%C3%A3o%20a%20farmacos%20por%20bebes&f=false> [citação: 1 de Abril de 2014]

[21]Chaves, R.G., et al, **Uso de galactagogos na pratica clinica para o manejo do aleitamento materno**, *Rev Med Minas Gerais* 18, 146-153 [online] 2008 <http://rmmg.medicina.ufmg.br/index.php/rmmg/article/viewFile/140/122>[citação:2 de Abril de 2014]

[22]Drugs.com, **Domperidone use while Breastfeeding** [online] <http://www.drugs.com/breastfeeding/domperidone.html> [citação:2 de Abril de 2014]

[23]Meira, *et al*, **Inibição da lactação: (re)visitando a literatura** *Ver.Eletr.Enf.*2008;10(3);805-15 [online] <http://www.fen.ufg.br/revista/v10/n3/v10n3a26.htm> [citação:1 de Abril de 2014]

[24]Infarmed.**Infomed.Folheto** *Informativo-Bromocriptina* [online]http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1211&tipo_doc=fi [citação:1 de Abril de 2014]

[25]Pfizer, **Dostinex** [online] www.pfizer.com.br/arquivoPdf/Dostinex.pdf [citação:6 de Abril de 2014]

[26]Grahame-Smith, D.G., Aronson, J.K., **Tratado de Farmacologia Clinica e Farmacoterapia**. Guanabara Koogan Edi, 3ª edição, 2004, p.129

[27]Auerbach KG. **Breastfeeding and maternal medication use**. *JOGNN*.1999;28:554-63

[28]Infarmed.**Infomed.Resumo das Características do Medicamento- Ben-u-ron** [online] http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=38279&tipo_doc=rcm [citação:9 de Abril de 2014]

[29]TOXNET.**Lactmed. Acetaminophen** [online]<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~FGFTpm:1>[citação: 8 de Abril de 2014]

[30]Infarmed.**Infomed.Resumo das Características do Medicamento-Bissoltussin Pastilhas moles** [online] http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=51862&tipo_doc=rcm [citação:10 de Abril de 2014]

[31]TOXNET.**Lactmed. Dextromethorphan**. [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~jA6Ybf:1>, [citação:10 de Abril de 2014]

[32] Infarmed.**Infomed**.*Resumo das Características do Medicamento-Brisomax Diskus*[online]

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=32342&tipo_doc=rcm

[citação:10 de Abril de 2014]

[33]TOXNET.**Lactmed**. *Salmeterol* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~Po3KMW:1>, [citação:10 de Abril de 2014]

[34] Infarmed.**Infomed**.*Resumo das Características do Medicamento-Capoten* [online] http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1433&tipo_doc=rcm,

[citação:10 de Abril de 2014]

[35]TOXNET.**Lactmed**.*Captopril* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~L1DH2b:1> [citação:10 de Abril de 2014]

[36]LAPEFE MEDICAMENTOS. **A marca da sua saúde**. *Hidroclorotiazida* [online]http://www.lafepe.pe.gov.br/medicamento_detalhes.php?id_med=42[citação: 10 de Abril de 2014]

[37] TOXNET.**Lactmed**.*Hydrochlorothiazide* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~K2tmMq:1>[citação:10 de Abril de 2014]

[38]Infarmed.**Infomed**.*Resumo das Características do Medicamento-Aldactone*[online] http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=200&tipo_doc=rcm

[citação:10 de Abril de 2014]

[39]TOXNET.**Lactmed**.*Spironolactone*[online]<http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~yBnreq:1>[citação:10 de Abril de 2014]

[40] Infarmed.**Infomed**.*Resumo das Características do Medicamento- Metoclopramida Labesfal* [online]

http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=10881&tipo_doc=rcm[citação:10 de Abril de 2014]

[41] TOXNET.**Lactmed**.*Metoclopramide* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~CCU6lj:1>, [citação:10 de Abril de 2014]

[42] Infarmed.**Infomed**.*Resumo das Características do Medicamento- Cinet* [online] http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6216&tipo_doc=rcm,

[citação:11 de Abril de 2014]

[43] TOXNET.**Lactmed**.*Domperidone* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~WQzTwM:1> [citação:11 de Abril de 2014]

[44] Infarmed.**Infomed**.*Resumo das Características do Medicamento-Imodium* [online] http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=4442&tipo_doc=rcm, [citação:11 de Abril de 2014]

[45] TOXNET.**Lactmed**.*Loperamide* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~I5Cciy:1> [citação:11 de Abril de 2014]

[46] Infarmed.**Infomed**.*Resumo das Características do Medicamento-Amoxicilina Cinfa* [online] http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=34228&tipo_doc=rcm [citação:11 de Abril de 2014]

[47] TOXNET.**Lactmed**.*Amoxicillin* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~2komTC:1> [citação:11 de Abril de 2014]

[48] Infarmed.**Infomed**.*Resumo das Características do Medicamento-Metformina Actavis* [online] http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=48739&tipo_doc=rcm [citação:11 de Abril de 2014]

[49] TOXNET.**Lactmed**.*Metformin* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~iUxfiT:1> [citação:11 de Abril de 2014]

[50] Infarmed.**Infomed**.*Resumo das Características do Medicamento-Fluoxetina Actavis* [online] http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=32439&tipo_doc=rcm [citação:11 de Abril de 2014]

[51] TOXNET.**Lactmed**.*Fluoxetine* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~dKQ6ZR:1> [citação:11 de Abril de 2014]

[52] Infarmed.**Infomed**.*Resumo das Características do Medicamento-A-A-S* [online] http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1&tipo_doc=rcm [citação:16 de Abril de 2014]

[53] TOXNET.**Lactmed**.*Aspirin* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~IbqUGh:1> [citação:20 de Abril de 2014]

[54] Infarmed.**Infomed**.*Resumo das Características do Medicamento-Eufilina*[online]http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=10770&tipo_doc=rcm[citação:20 de Abril de 2014]

[55] TOXNET.**Lactmed**.*Theophylline* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~Bv3De6:1>[citação:20 de Abril de 2014]

[56] Infarmed.**Infomed**.*Resumo das Características do Medicamento-Amlodipina Actavis* [online]http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=36984&tipo_doc=rcm[citação:20 de Abril de 2014]

[57] TOXNET.**Lactmed**.*Amlodipine* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~bNxvAd:1>[citação:20 de Abril de 2014]

[58] Infarmed.**Infomed**.*Resumo das Características do Medicamento-Bisoprolol Accord* [online]http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=52973&tipo_doc=rcm[citação:20 de Abril de 2014]

[59] TOXNET.**Lactmed**.*Bisoprolol* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~bEj9XD:1>[citação:20 de Abril de 2014]

[60] Infarmed.**Infomed**.*Resumo das Características do Medicamento-Ecapril* [online]http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=10229&tipo_doc=rcm[citação:20 de Abril de 2014]

[61] TOXNET.**Lactmed**.*Lisinopril* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~zaXX4X:1>[citação:20 de Abril de 2014]

[62] Infarmed.**Infomed**.*Resumo das Características do Medicamento-Furosemida Cinfa* [online] http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=38271&tipo_doc=rcm[citação:20 de Abril de 2014]

[63] TOXNET.**Lactmed**.*Furosemide* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~vfCMsu:1>[citação:20 de Abril de 2014]

[64] Infarmed.**Infomed**.*Resumo das Características do Medicamento-Estreptomicina Labesfal* [online] http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=32285&tipo_doc=rcm[citação:27 de Abril de 2014]

[65] FFUP.Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. **Estreptomicina**. [online] <http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0304/Tuberculose/doc/ESTREPTOMICINA.htm> [citação:27 de Abril de 2014]

[66] TOXNET.**Lactmed**.*Streptomycin* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~dWV9w5:1> [citação:27 de Abril de 2014]

[67] Infarmed.**Infomed**.*Resumo das Características do Medicamento-Cotrimoxazol Ratiopharm* [online] http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=9906&tipo_doc=rcm [citação:27 de Abril de 2014]

[68] TOXNET.**Lactmed**.*Trimethoprim-Sulfamethoxazole* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~B0RXj5:2> [citação:27 de Abril de 2014]

[69] Infarmed.**Infomed**.*Resumo das Características do Medicamento-Acarbose Blixie* [online] http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=48828&tipo_doc=rcm [citação:27 de Abril de 2014]

[70] TOXNET.**Lactmed**.*Acarbose* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~1hEJmN:1> [citação:27 de Abril de 2014]

[71] Infarmed.**Infomed**.*Resumo das Características do Medicamento-Alprazolam Basi* [online] http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=39320&tipo_doc=rcm [citação:27 de Abril de 2014]

[72] FFUP.Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto. **Alprazolam-Mecanismo de acção** [online] http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0708/g30_alpraz/alpraz_ficheiros/page0005.htm [citação:27 de Abril de 2014]

[73] TOXNET.**Lactmed**.*Alprazolam* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~1hEJmN:1> <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~Tm9mn5:1> [citação:27 de Abril de 2014]

[74] Infarmed.**Infomed**.*Resumo das Características do Medicamento-Bialminal* [online] http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1020&tipo_doc=rcm

[citação:27 de Abril de 2014]

[75] TOXNET.**Lactmed**.*Phenobarbital* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~HKsq4l:1>[citação:27 de Abril de 2014]

[76] Infarmed.**Infomed**.*Resumo das Características do Medicamento-Olandic* [online] http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=46693&tipo_doc=rcm[citação:28 de Abril de 2014]

[77] TOXNET.**Lactmed**.*Topiramate* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~DFf0L0:1>[citação:28 de Abril de 2014]

[78] Infarmed.**Infomed**.*Resumo das Características do Medicamento-Mirtazapine Actavis* [online] http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=43664&tipo_doc=rcm[citação:28 de Abril de 2014]

[79] TOXNET.**Lactmed**.*Mirtazapine* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~ANuMsD:1>[citação:28 de Abril de 2014]

[80] Infarmed.**Infomed**.*Resumo das Características do Medicamento-Desinax* [online] http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=39593&tipo_doc=rcm[citação:28 de Abril de 2014]

[81] TOXNET.**Lactmed**.*Venlafaxine* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~6uSz73:1>[citação:28 de Abril de 2014]

[82]Bulas.med.br.Referências completas de medicamentos.**Colchicina**. [online]<http://www.bulas.med.br/bula/2347/colchicina.htm> [citação:20 de Maio de 2014]

[83] TOXNET.**Lactmed**.*Colchicine* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~fpwauu:1>[citação:20 de Maio de 2014]

[84] Infarmed.**Infomed**.*Resumo das Características do Medicamento-Naproxeno Generis* [online] http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=38410&tipo_doc=rcm[citação:20 de Maio de 2014]

[85] TOXNET.**Lactmed**.*Naproxen* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~P7funw:3> [citação:20 de Maio de 2014]

[86] Infarmed.**Infomed**.*Resumo das Características do Medicamento-Fosinopril Generis* [online]http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=40692&tipo_doc=rcm [citação:23 de Maio de 2014]

[87] TOXNET.**Lactmed**.*Fosinopril* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~fptG3J:1> [citação:23 de Maio de 2014]

[88]EMA.European Medicines Agency.**Copalia**. [online]http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000774/WC500034836.pdf [citação:23 de Maio de 2014]

[89] TOXNET.**Lactmed**.*Valsartan* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~0DSzCn:1> [citação:23 de Maio de 2014]

[90] Infarmed.**Infomed**.*Resumo das Características do Medicamento-Cloranfenicol Made* [online]http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1970&tipo_doc=rcm [citação:23 de Maio de 2014]

[91] TOXNET.**Lactmed**.*Cloranfenicol* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~kFjggI:1> [citação:23 de Maio de 2014]

[92] Infarmed.**Infomed**.*Resumo das Características do Medicamento-Aglidil* [online]http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=43773&tipo_doc=rcm [citação:23 de Maio de 2014]

[93]TOXNET.**Lactmed**.*Glimepiride* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~bmwQIO:1> [citação:23 de Maio de 2014]

[94] Infarmed.**Infomed**.*Resumo das Características do Medicamento-Priadel* [online]http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=30076&tipo_doc=rcm [citação:23 de Maio de 2014]

[95] TOXNET.**Lactmed**.*Lithium* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~eInX87:1> [citação:23 de Maio de 2014]

- [96] Infarmed.**Infomed**.*Resumo das Características do Medicamento-Taloxa* [online]http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=8248&tipo_doc=rcm [citação:23 de Maio de 2014]
- [97] TOXNET.**Lactmed**.*Felbamate* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~ZhH5t3:4>[citação:23 de Maio de 2014]
- [98] Infarmed.**Infomed**.*Resumo das Características do Medicamento-Amiodarona GP* [online]http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=37365&tipo_doc=rcm[citação:23 de Maio de 2014]
- [99] TOXNET.**Lactmed**.*Amiodarone* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~OQJNPp:3>[citação:23 de Maio de 2014]
- [100] Infarmed.**Infomed**.*Resumo das Características do Medicamento-Nolvadex* [online]http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=6171&tipo_doc=rcm [citação:26 de Maio de 2014]
- [101] TOXNET.**Lactmed**.*Tamoxifen* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2>[citação:26 de Maio de 2014]
- [102] Infarmed.**Infomed**.*Resumo das Características do Medicamento-Bromocriptina Generis* [online]http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=1211&tipo_doc=rcm [citação:26 de Maio de 2014]
- [103] TOXNET.**Lactmed**.*Bromocriptine* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~xkE5Dq:1>[citação:26 de Maio de 2014]
- [104]EMA.European Medicines Agency.**Zonegran**. [online]http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000577/WC500052395.pdf[citação:26 de Maio de 2014]
- [105] TOXNET.**Lactmed**.*Zonisamide* [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2>[citação:26 de Maio de 2014]
- [106] Infarmed.**Infomed**.*Resumo das Características do Medicamento-Endoxan* [online]http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=2988&tipo_doc=rcm [citação:26 de Maio de 2014]

[107] TOXNET.**Lactmed.Cyclophosphamide** [online] <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search2/f?./temp/~lkxkqT:1>[citação:26 de Maio de 2014]

[108]Primo, C., *et al.* **Effects of maternal nicotine on breastfeeding infants**.Rev Paul Pediatr.31(3).392-7 [online] 2013 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24142324> [citação:8 de Junho de 2014]

[109]Carrazza, M., *et al.* **Exposição à cocaína via leite materno**. Acta Pediátrica Portuguesa. 44(2). 71-3. [online] 2013 <http://revistas.rcaap.pt/app/article/viewFile/2724/2473>[citação:8 de Junho de 2014]

[110] Cressman, A., *et al.* **Maternal cocaine use during breastfeeding**. Canadian Family Physician.58. 1218-1219. [online] 2012 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23152457>[citação:8 de Junho de 2014]

[111] Garry, A. *et al.* **Cannabis and Breastfeeding**. Review Article. Journal of Toxicology. [online] 2009 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20130780>[citação:8 de Junho de 2014]

[112] Vieira, C.S., *et al.* **Contraceção no puerpério**.Setor de Reprodução Humana do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.[online]2008 <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v30n9/v30n9a08.pdf> [citação:17 de Junho de 2014]

[113] Barbieri M. Anticoncepção no período puerperal. Especialização em cuidado pré-natal. Universidade Aberta do Brasil.[online] 2013 <http://www.uab.unifesp.br> [citação:7 de Junho de 2014]