

Abordagem farmacoterapêutica em lactantes

Diana Carina Oliveira Silva

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientadora: Professora Doutora Cândida Ascensão Teixeira Tomaz
Coorientadora: Dra. Celina Pires Rosa

abril de 2021

Agradecimentos

Gostaria de agradecer à minha orientadora, a Professora Doutora Cândida Tomaz, e à minha coorientadora, a Dra. Celina Rosa, a disponibilidade, a orientação e o apoio na elaboração da dissertação.

Por fim, gostaria de agradecer à minha família e amigos, por terem sido a base que me permitiu percorrer todo o percurso que me trouxe até aqui.

Resumo

Introdução e objetivos: Na prática clínica, é comum observar-se alguma insegurança por parte dos profissionais de saúde relativamente à abordagem farmacoterapêutica a adotar em lactantes. Dados os inúmeros benefícios associados ao aleitamento materno, importa esclarecer qual deve ser o procedimento a seguir, tendo em conta a evidência científica atual. Assim, os objetivos do trabalho consistiram em: analisar os fatores que determinam a transferência dos fármacos para o leite materno; investigar que fórmulas existem para calcular a quantidade de substância a que o lactente está exposto através do leite materno; e inferir acerca da segurança de determinados medicamentos para os lactentes, verificando a sua compatibilidade com a amamentação.

Métodos: A metodologia de trabalho desta revisão bibliográfica assentou na pesquisa em bases de dados *online*, nomeadamente *PubMed*, *Science Direct* e *Google Scholar*, utilizando como termos de pesquisa as palavras-chave: *breastfeeding*, *breast milk*, *lactation* e *drugs*. A pesquisa, realizada entre julho e outubro de 2020, restringiu-se a artigos publicados nas línguas portuguesa e inglesa entre 2000 e 2020. Adicionalmente, foram consultados livros e *websites* relevantes na área.

Conclusões: A maior parte dos medicamentos demonstrou ser compatível com a amamentação. As taxas de excreção da maioria dos fármacos comumente prescritos são reduzidas e não existem registos de efeitos adversos significativos em lactentes. Os fármacos que constituem a exceção, estando contraindicados durante a amamentação, são, por exemplo, o lítio, a amiodarona, a isotretinoína oral e diversos citostáticos.

Muita da evidência existente sobre esta temática baseia-se em estudos de casos individuais, o que é uma limitação à extrapolação dos resultados para a população geral. Assim, conclui-se ser necessário investir em métodos informatizados que permitam prever individualmente qual o nível de transferência de cada fármaco para o leite materno. Enquanto tal não se encontra implementado, os dados disponíveis transmitem a segurança necessária para a prescrição da maioria dos medicamentos em lactantes.

Palavras-chave

Amamentação; Leite Materno; Lactação; Fármacos.

Abstract

Introduction and objectives: In clinical practice, it is common to observe some insecurity of health professionals regarding the pharmacotherapeutic approach to be adopted in lactating women. Given the countless benefits associated with breastfeeding, it is important to clarify which procedure should be followed, considering the current scientific evidence. Thus, the objectives of the work were: to analyse the factors that determine the transfer of drugs to breast milk; to investigate what formulas exist to calculate the amount of substance to which the infant is exposed through breast milk; and to infer about the safety of certain medications for infants, checking their compatibility with breastfeeding.

Methods: The work methodology of this narrative review was based on research in online databases, namely PubMed, Science Direct and Google Scholar, using the keywords: breastfeeding, breast milk, lactation and drugs as search terms. The survey, carried out between July and October 2020, was restricted to articles published in Portuguese and in English between 2000 and 2020. In addition, relevant books and websites were consulted in the area.

Conclusions: Most medications have been shown to be compatible with breastfeeding. The excretion rates of most commonly prescribed drugs are low and there are no reports of significant adverse effects in infants. The drugs that constitute the exception, being contraindicated during breastfeeding, are, for example, lithium, amiodarone, oral isotretinoin and several cytostatics.

Much of the existing evidence on this topic is based on individual case studies, which is a limitation to extrapolating the results to the general population. Thus, it's necessary to invest in computerized methods that allow to predict individually the level of transfer of each drug to breast milk. While this is not yet implemented, the available data provide the necessary security for the prescription of most medications in lactating women.

Keywords

Breastfeeding; Breast milk; Lactation; Drugs.

Índice

Agradecimentos.....	ii
Resumo.....	iii
Palavras-chave.....	iii
Abstract.....	iv
Keywords.....	iv
Lista de tabelas.....	viii
Lista de siglas e acrónimos.....	ix
1. Introdução e objetivos.....	1
2. Metodologia.....	2
3. Fisiologia da lactação.....	3
4. Transferência de substâncias para o leite materno.....	4
4.1 Fatores que determinam a passagem de substâncias para o leite materno relacionados com a lactante.....	4
4.2 Fatores que determinam a passagem de substâncias para o leite materno relacionados com o lactente.....	4
4.3 Fatores relacionados com o fármaco.....	5
4.3.1 Massa molecular.....	5
4.3.2 Lipossolubilidade.....	6
4.3.3 Ligação às proteínas plasmáticas maternas.....	6
4.3.4 Grau de ionização e pKa.....	6
4.3.5 Volume de distribuição (Vd).....	7
4.3.6 Tempo de meia-vida ($T_{1/2}$).....	7
4.3.7 Tempo que demora a atingir o pico de concentração no plasma materno ($T_{máx}$).....	7
4.3.8 Biodisponibilidade oral.....	7
4.3.9 Concentração no plasma materno.....	8
4.3.10 Via de administração.....	8
4.4 Métodos de estimativa da exposição ao fármaco.....	8
4.4.1 Razão leite/plasma.....	8
4.4.2 Dose Relativa do Lactente (RID).....	9
5. Análise da compatibilidade de fármacos durante a lactação.....	10
5.1 Anti-inflamatórios, antipiréticos e analgésicos não opioides.....	10
5.1.1 Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs).....	10
5.1.2 Paracetamol.....	11
5.1.3 Ácido acetilsalicílico (AAS).....	12
5.2 Analgésicos opioides.....	12
5.2.1 Morfina.....	13

5.2.2 Codeína.....	13
5.2.3 Tramadol	14
5.3 Antidepressivos.....	15
5.3.1 Inibidores seletivos da recaptação da serotonina.....	15
5.3.2 Inibidores seletivos da recaptação da serotonina e da noradrenalina.....	16
5.4 Antibióticos	16
5.4.1 Penicilinas.....	17
5.4.2 Cefalosporinas.....	17
5.4.3 Macrólidos.....	17
5.4.4 Sulfonamida em associação com trimetoprim.....	17
5.4.5 Tetraciclínas	18
5.4.6 Fluoroquinolonas	18
5.5 Anticoagulantes.....	19
5.5.1 Heparinas.....	19
5.5.2 Varfarina.....	19
5.5.3 Anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K (NOACs).....	19
5.6 Antidiabéticos	20
5.6.1 Insulina	20
5.6.2 Metformina	20
5.6.3 Sulfonilureias	20
5.6.4 Tiazolidinedionas	21
5.6.5 Glinidas	21
5.6.6 Outros antidiabéticos	21
5.7 Anti-hipertensores	22
5.7.1 Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs)	22
5.7.2 Antagonistas dos recetores da angiotensina (ARAs).....	22
5.7.3 Bloqueadores dos canais de cálcio (BCCs)	23
5.7.4 Bloqueadores beta-adrenérgicos	23
5.7.5 Diuréticos	23
5.8 Outros fármacos e suplementos	24
5.8.1 Inibidores da bomba de prótons (IBPs).....	24
5.8.2 Lítio	24
5.8.3 Amiodarona.....	25
5.8.4 Isotretinoína.....	25
5.8.5 Agonistas da dopamina derivados do <i>ergot</i>	26
5.8.6 Estatinas.....	26
5.8.7 Benzodiazepinas.....	27
5.8.8 Iodeto de potássio	27

5.8.9 Contraceptivos hormonais	27
6. Tabela-resumo	29
7. Conclusões	32
8. Referências bibliográficas	34
9. Anexo – Autorização para ultrapassagem do limite de palavras da dissertação	41

Lista de tabelas

Tabela 1 - Síntese da classificação de risco atribuída a diversos fármacos representativos de várias classes farmacológicas (2,10,13,18,39,45,68)	29
---	----

Lista de siglas e acrónimos

AAS = Ácido acetilsalicílico

AINE(s) = Anti-inflamatório(s) não esteroide(s)

ARAs = Antagonistas do recetor da angiotensina II

BCC(s) = Bloqueador(es) dos canais de cálcio

Da = Dalton

DPP-4 = Dipeptidilpeptidase-4

FDA = *Food and Drug Administration*

GLP-1 = Peptídeo-1 semelhante ao glucagon

HBPM = Heparinas de baixo peso molecular

HTA = Hipertensão arterial

IBPs = Inibidores da bomba de protões

IECAs = Inibidores da enzima de conversão da angiotensina

ISRS(s) = Inibidor(es) seletivo(s) da recaptção da serotonina

ISRSNs = Inibidores seletivos da recaptção da serotonina e da noradrenalina

M1 = O-desmetiltramadol

NOACs = Anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K

OMS = Organização Mundial da Saúde

Rácio M/P = Rácio leite/plasma (do inglês *Milk/plasma ratio*)

RAM = Reações adversas a medicamentos

RID = Dose relativa do lactente (do inglês *Relative infant dosage*)

SGLT-2 = Cotransportador de sódio e glucose 2

SNC = Sistema nervoso central

T 1/2 = Tempo de meia-vida

TFG = Taxa de filtração glomerular

T_{máx} = Tempo que o fármaco demora a atingir o pico de concentração no plasma materno

TSH = Hormona estimuladora da tiroide

Vd = Volume de distribuição

1. Introdução e objetivos

A amamentação tem benefícios para a mãe e para a criança, a curto e a longo prazo.

Para o lactente, o leite materno reforça o sistema imunitário, conferindo proteção, por exemplo, contra infecções respiratórias e gastrointestinais (1–6). O leite materno reduz o risco de obesidade e diabetes *mellitus*, efeito que se prolonga pela idade adulta (2,4). Reduz também o risco de síndrome de morte súbita do lactente (2,5). Nos recém-nascidos prematuros, a amamentação diminui o risco de desenvolver enterocolite necrotizante (2,5). O desenvolvimento cerebral e motor é potenciado, mostrando-se melhorias cognitivas e físicas em crianças amamentadas (3,5). Por fim, salienta-se a diminuição do risco de alergias, dermatite atópica e asma (4).

No que à mãe diz respeito, a amamentação ajuda a uma rápida involução uterina, diminuindo o risco de hemorragia pós-parto (3,5,7,8). Está igualmente associada à diminuição do risco de diabetes *mellitus* tipo 2, hipertensão arterial (HTA) e doenças cardiovasculares (2,3,5–7). Demonstrou-se também que a incidência de cancro da mama, dos ovários e do endométrio é menor em mulheres que amamentaram, sendo essa redução dose-dependente, isto é, quanto mais tempo a mulher amamentou maior a probabilidade de beneficiar deste efeito e maior a redução do risco de desenvolver essas neoplasias (1–3,5,7,8).

Tem-se verificado que a informação veiculada pelos fabricantes de fármacos no que à segurança durante a lactação diz respeito nem sempre é baseada em evidências científicas. Na maioria dos casos, as bulas contraídicam os fármacos em mulheres a amamentar, sem que existam estudos científicos que corroborem tal posição (9–11). A explicação para a existência de inconsistências entre a informação do fabricante e a evidência científica reside no facto de, muitas vezes, o fabricante não ter efetuado estudos que permitam confirmar a segurança do fármaco e, como tal, dispõe de informação limitada ou controversa acerca desse assunto, vendo-se na necessidade de se salvaguardar legalmente (10–13). Essa medida defensiva por parte dos produtores dos medicamentos exerce uma influência negativa sobre os profissionais e as lactantes, podendo inclusivamente conduzir a má adesão ao esquema terapêutico ou ao desmame precoce (11–13).

O intuito desta revisão bibliográfica é, precisamente, analisar a melhor evidência científica existente acerca da prescrição farmacológica em lactantes. Pretende-se, assim, com este trabalho: analisar os fatores que determinam a transferência dos fármacos para o leite materno; investigar que fórmulas existem para calcular a quantidade de substância a que o lactente está exposto através do leite materno; e inferir acerca da segurança de determinados medicamentos para os lactentes, verificando a sua compatibilidade com a amamentação.

2. Metodologia

A presente dissertação consiste numa revisão bibliográfica narrativa acerca dos fatores a ter em conta na abordagem farmacoterapêutica de uma mulher lactante e de que forma, na prática, eles se aplicam na escolha do melhor fármaco em cada caso específico.

A metodologia de trabalho teve por base a pesquisa em bases de dados *online*, nomeadamente *PubMed (National Library of Medicine)*, *Science Direct* e *Google Scholar*, utilizando como termos de pesquisa as palavras-chave: *breastfeeding*, *breast milk*, *lactation* e *drugs*. A pesquisa foi realizada com as palavras-chave nas línguas portuguesa e inglesa, a fim de aumentar o espectro de artigos potencialmente elegíveis.

Durante o período compreendido entre julho e outubro de 2020, foram consultados artigos escritos nas línguas portuguesa (português europeu e português do Brasil) e inglesa, que tivessem sido publicados entre 2000 e 2020. Dos artigos encontrados, foi feita uma seleção dos mais relevantes, sendo dada preferência aos mais recentes e atualizados sobre o tema. Adicionalmente, foi feita recolha de informações complementares, recorrendo a livros e *websites* considerados de referência na área.

À data da redação desta monografia, todos os fármacos nela referidos são comercializados em Portugal, de acordo com a “Infomed - Base de dados de medicamentos de uso humano” do Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde.

3. Fisiologia da lactação

O conhecimento da componente fisiológica do processo de lactação permite ao profissional de saúde compreender várias particularidades importantes para a correta abordagem farmacoterapêutica de uma mulher a amamentar (1,14).

A lactogénese é o processo pelo qual as glândulas mamárias produzem e secretam leite. Em termos teóricos, é dividida em 4 etapas.

O estadio I da lactogénese começa ainda durante a gravidez, com a glândula mamária a preparar-se para a produção do leite materno. O primeiro leite, designado de colostro, é produzido em pequenas quantidades no fim da gestação e nos primeiros dias de pós-parto. Durante esta fase, os lactócitos (células produtoras de leite) estão separados por espaços intercelulares grandes, que permitem a passagem de grandes moléculas ou células para o leite. Assim, imunoglobulinas e linfócitos, com ação imunoprotetora, poderão passar para o leite, mas fármacos que a mãe possa estar a tomar também passarão. Para contrabalançar este efeito, como nos primeiros dias o recém-nascido consome pequenas quantidades de leite, a quantidade de fármaco a que estará sujeito não é significativa (1,2,5,13,15–21).

Com a queda dos níveis hormonais de progesterona após o parto, o volume de leite produzido aumenta por volta do segundo a quarto dia do pós-parto, iniciando-se, assim, o estadio II da lactogénese. Durante esta fase as células alveolares aumentam de tamanho e, conseqüentemente, os espaços intercelulares estreitam-se, dificultando a passagem de moléculas com massas moleculares superiores a 200 Dalton (Da). Por essa razão, os fármacos irão passar para o leite materno predominantemente por difusão passiva, através de um gradiente de concentração, agindo o epitélio mamário como uma membrana lipídica semipermeável (19).

O estadio III da lactogénese (anteriormente designado de galactopoiese) consiste na manutenção do processo de produção de leite materno, graças à ação da prolactina. Nesta fase, o leite tem teores calóricos e lipídicos superiores ao leite anteriormente produzido (1,2,14).

O estadio IV da lactogénese, consiste na involução do tecido mamário e cessação da produção de leite materno, conseqüência da diminuição dos níveis de prolactina. Este último estadio ocorre quando deixa de existir estimulação do mamilo ao fim de cerca de 48 h, por menor número de mamadas, com conseqüente redução no volume de leite produzido. Durante este período, as células alveolares diminuem de tamanho e os espaços intercelulares voltam a aumentar de tamanho. Assim, moléculas com elevada massa molecular conseguem novamente transferir-se para o compartimento do leite. No entanto, dado a produção de leite estar a diminuir e o volume consumido pelo lactente ser menor, as doses ingeridas pelo mesmo serão reduzidas (2,14,18,20).

4. Transferência de substâncias para o leite materno

A transferência de substâncias para o leite materno depende de três grandes conjuntos de fatores: fatores relacionados com a lactante, fatores relacionados com o lactente e fatores relacionados com o fármaco.

4.1 Fatores que determinam a passagem de substâncias para o leite materno relacionados com a lactante

Durante a gravidez, a mulher passa por várias mudanças fisiológicas, como o aumento do volume plasmático, a diminuição das proteínas plasmáticas e o aumento da taxa de filtração glomerular. No período pós-parto, tais alterações serão revertidas, mas de uma forma gradual. Por essa razão, no puerpério, a concentração das substâncias no plasma materno poderá variar, afetando, conseqüentemente, a transferência das mesmas para o leite materno (22).

Caso a mulher tenha insuficiência hepática ou renal, a farmacocinética do fármaco ficará alterada, podendo a concentração plasmática do mesmo aumentar, o que leva a uma maior passagem da substância para o leite materno (23).

Determinadas situações ou condições patológicas da lactante podem fazer com que os espaços intercelulares aumentem de tamanho, permitindo a passagem de substâncias de maior massa molecular para o leite materno que, em condições normais, não seriam transferidas. Mastites e exacerbações pós-parto de artrite reumatoide são dois exemplos de casos em que tal pode acontecer (16,19).

4.2 Fatores que determinam a passagem de substâncias para o leite materno relacionados com o lactente

Os principais fatores associados ao lactente são a idade, a farmacocinética e a variabilidade genética (7,12,22).

As principais etapas da farmacocinética, isto é, a absorção, distribuição, metabolização e excreção, estão dependentes do estado de desenvolvimento de vários sistemas de órgãos, dos quais se destacam os sistemas gastrointestinal, hepático e renal. Nos primeiros anos de vida, estes sistemas ainda não alcançaram um grau de desenvolvimento semelhante ao encontrado no adulto. Por esse motivo, quanto menor for a idade do lactente, mais imaturos serão os seus mecanismos farmacocinéticos (7,12,22). Prematuros e recém-nascidos são, portanto, mais vulneráveis, razão pela qual é nestes grupos que estão descritos mais efeitos

adversos da administração de medicação materna (7,18,24). Os efeitos adversos neurológicos são dos mais temidos, uma vez que lactentes de poucos meses têm uma barreira hematoencefálica pouco desenvolvida, permeável a várias substâncias (2,7,22,24,25).

A variabilidade farmacogenética é outra das variáveis que irá determinar a suscetibilidade individual a determinados medicamentos (7). Um dos fármacos em que o efeito da farmacogenética se torna notório é a codeína, pois a sua metabolização envolve a enzima CYP2D6, que apresenta uma elevada variabilidade interindividual, traduzindo-se em diferenças na rapidez e extensão da atividade enzimática (12,26–34).

4.3 Fatores relacionados com o fármaco

No que concerne aos fatores relacionados com as propriedades da substância, os que têm um papel mais preponderante na passagem para o leite materno são: massa molecular, lipossolubilidade, ligação às proteínas plasmáticas, grau de ionização, volume de distribuição, tempo de meia-vida ($T_{1/2}$), tempo que demora a atingir o pico de concentração no plasma materno ($T_{máx}$), pKa, biodisponibilidade oral, concentração no plasma materno e via de administração (2,3,13,23). Todos estes fatores se influenciam mutuamente, pelo que nenhum deles pode ser considerado de forma independente (35). Analisar-se-á em seguida de que forma cada um destes fatores afeta a transferência para o leite materno.

4.3.1 Massa molecular

A maioria das substâncias farmacológicas atravessa a bicamada lipídica dos lactócitos por difusão passiva, sendo a massa molecular das mesmas um importante determinante da quantidade de fármaco que sofrerá difusão para o leite materno (1,18,35).

Quanto menor for a massa molecular do fármaco, maior será a transferência para o leite materno (16–18,24,36). No geral, substâncias com massa molecular inferior a 200 Da, passam facilmente para o compartimento do leite (2,7,9,14,18,29,37,38). Entre os 200 Da e os 500 Da também não apresentam grandes dificuldades na passagem do epitélio alveolar (1). Acima de 500 Da, a transferência já ocorre com mais dificuldade, sendo que acima de 1000 Da a quantidade alcançada no leite materno é praticamente nula (2,17,35,36). Exemplos de fármacos com uma elevada massa molecular são a heparina e a insulina (1,14,16,18,35,36,38).

4.3.2 Lipossolubilidade

O plasma contém lípidos, mas em quantidades inferiores às encontradas no leite materno (1,17,24). Além disso, o epitélio mamário é uma membrana lipídica. Estes factos fazem com que quanto mais lipossolúvel for uma substância mais esta tenderá a passar facilmente para o leite materno (1,2,15–17,35,38).

4.3.3 Ligação às proteínas plasmáticas maternas

As substâncias farmacológicas circulam no plasma materno ligadas às proteínas plasmáticas ou de forma livre. É a porção livre do fármaco que poderá transferir-se para o leite materno. A porção ligada às proteínas não sofre transferência para o leite (15,18,25). Assim, quanto maior a quantidade de fármaco que se liga às proteínas plasmáticas maternas, menor será a quantidade excretada no leite (2,7,9,14,16–19,24,35).

Considera-se que a ligação às proteínas do plasma é elevada quando é superior a 80% (18,39). Fármacos como o ibuprofeno ou a varfarina, que possuem uma ligação às proteínas plasmáticas de cerca de 99%, são considerados seguros para administração durante a amamentação. Por seu turno, o lítio tem uma ligação de 0%, razão pela qual é altamente excretado no leite materno (14,18,40).

4.3.4 Grau de ionização e pKa

A maioria das substâncias farmacológicas comporta-se como ácidos ou bases e encontra-se em solução nas formas ionizada ou não ionizada (24). As formas não ionizadas das moléculas são geralmente lipossolúveis, razão pela qual conseguem transferir-se mais facilmente para o leite materno do que as formas ionizadas (2,24,38,40).

As concentrações encontradas no compartimento do leite e no compartimento plasmático tendem para o equilíbrio de forma bidirecional (16). O pH do leite materno (pH = 7,1 – 7,2) é ligeiramente inferior ao do plasma materno (pH = 7,35 – 7,45), o que favorece a transferência para o leite de substâncias com carácter básico. Uma vez no compartimento do leite, o reduzido pH induz ionização da substância, o que a torna mais hidrossolúvel, promovendo assim a sua retenção no leite materno (2,7,16,22–24,38,40).

O pKa de um fármaco é uma propriedade físico-química da molécula, que determina o estado de ionização em solução e, neste caso, a probabilidade de ocorrer captura de iões para o leite materno (*ion trapping*) (1,35,38). Substâncias com um pKa mais elevado, superior a 7,2, tendem a sofrer ionização e a ficar “aprisionadas” no leite materno, devido ao *ion trapping* (1,9,14,17,18,35,38). Assim, os fármacos com elevado pKa, isto é, que se comportem como bases fracas, sofrem maior excreção e acumulação no leite materno

(2,3,16,17,24,28). Pelo contrário, ácidos fracos tenderão a passar menos para o leite materno (7,40).

4.3.5 Volume de distribuição (Vd)

O volume de distribuição traduz o alcance da distribuição da substância pelos compartimentos corporais para além do plasma, como o cérebro, o tecido adiposo, etc (18,38). Quanto maior for o volume de distribuição, menor será a concentração do fármaco no plasma materno, pois significará que a substância será distribuída em elevada quantidade para compartimentos remotos do corpo (18,24,35,38). Sendo menor a concentração do fármaco no plasma materno, menor será também a sua excreção para o leite materno (24,32,38,40). Um exemplo de um fármaco com elevado volume de distribuição é a digoxina ($Vd = 6 - 7 \text{ L/kg}$) (18,38).

4.3.6 Tempo de meia-vida ($T_{1/2}$)

O tempo de meia-vida é o tempo decorrido até que a concentração plasmática de uma substância se reduza a metade. Quanto menor for o $T_{1/2}$, menor será o tempo que a substância estará disponível no plasma materno, diminuindo, assim, a possibilidade da sua transferência para o leite materno (16,35). Quando possível, deve-se preferir medicamentos com $T_{1/2}$ mais curtos (16,18).

4.3.7 Tempo que demora a atingir o pico de concentração no plasma materno ($T_{m\acute{a}x}$)

O tempo que um fármaco demora a atingir a sua concentração máxima no plasma é importante para estabelecer qual o momento mais indicado para a sua administração. A lactante deve evitar, se possível, amamentar quando o medicamento está a atingir o seu $T_{m\acute{a}x}$, principalmente quando se trata de fármacos com elevada excreção para o leite materno e que podem constituir risco de toxicidade (18). Nesses casos, seria recomendável amamentar imediatamente antes ou logo após a toma do medicamento (10,18).

4.3.8 Biodisponibilidade oral

A biodisponibilidade oral refere-se à percentagem da substância que alcança a circulação sistémica, após a administração por via oral, absorção transluminal para a circulação portal e o metabolismo hepático de primeira passagem (1,17,18,35,38,39).

A nível materno, uma baixa biodisponibilidade oral significa que apenas uma pequena fração do medicamento irá alcançar o plasma materno. Como as substâncias excretadas no leite têm origem no plasma da mãe, quanto menor for a quantidade de fármaco que a mãe

tiver na sua circulação sistêmica, menor será a quantidade que irá excretar para o lactente (35,41). A nível do lactente, quanto menor for a biodisponibilidade oral da substância que ingere através do leite, menor será a absorção pelo seu intestino e, conseqüentemente, menor a quantidade de fármaco que irá alcançar o plasma da criança (16,17,39).

4.3.9 Concentração no plasma materno

A maioria dos fármacos transfere-se do plasma materno para o compartimento do leite por difusão passiva. Esta difusão ocorre por gradiente de concentração, o que significa que quanto maior for o nível sérico materno de determinada substância, maior será a quantidade excretada para o leite (2,13,16–18,36,39).

Um número limitado de fármacos constitui a exceção e são excretados para o leite materno por processos de transporte ativo. Exemplos destes são a nitrofurantoína, o aciclovir e o iodo (2,19,28,36).

4.3.10 Via de administração

A via pela qual uma substância é administrada dita os níveis alcançados pela mesma no plasma materno e, conseqüentemente, no leite materno. Comparativamente à via oral, as vias de administração tópica, inalatória e vaginal levam a um menor nível do fármaco no plasma materno. Assim, de uma forma geral, estas vias de administração local são opções mais seguras durante a lactação (2,13,17,42).

4.4 Métodos de estimativa da exposição ao fármaco

A literatura apresenta várias fórmulas que permitem estimar a quantidade de substância a que o lactente estará exposto através da ingestão do leite materno. Os dois principais métodos de estimativa são a Razão leite/plasma e a Dose relativa do lactente.

4.4.1 Razão leite/plasma

A Razão leite/plasma, do inglês *milk/plasma Ratio* (abreviadamente Rácio ou Razão *M/P*), é o resultado da divisão da concentração de determinada substância no leite materno pela concentração dessa mesma substância no plasma materno (2,9,18,19,24,35,39).

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

Um Rácio M/P inferior a 1 significa que pequenas quantidades do fármaco são transferidas para o leite. Um valor superior a 1 indica que o fármaco se encontra no leite materno em quantidades superiores às do plasma materno, podendo aí acumular-se (2,7,9,18,22,39). Todavia, numa perspetiva clínica, o valor desta razão informa pouco a respeito da segurança dessa medicação. Mesmo que o rácio seja elevado, caso a dose que a mãe tenha tomado seja reduzida, a concentração no seu plasma também o será, fazendo com que as quantidades que alcançam o bebé sejam negligenciáveis (1,2,7,18,19,24,35,39).

4.4.2 Dose Relativa do Lactente (RID)

A Dose relativa do lactente, do inglês *Relative infant dosage* (RID), é o parâmetro clínico mais preciso e útil para estimar a exposição do lactente aos fármacos (28,35). A sua determinação é feita com base na seguinte fórmula (1,7,18,19,24,28,32,35,36,39):

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

A RID é, na prática, a percentagem de dose materna que alcança o lactente através do leite materno. Esta medida padronizada requer saber qual o volume de leite que é ingerido pelo lactente e qual o peso materno. Embora o volume de leite seja muito variável, o Grupo de Trabalho da Organização Mundial da Saúde (OMS) sobre Fármacos e Lactação Humana padronizou esse valor como sendo de 150 mL/kg (1,6,7,18,35,39). O peso materno foi assumido pela generalidade das fontes como sendo de 60 kg ou de 70 kg (9,18,24,39).

De uma forma geral, fármacos com valores de RID inferiores a 10% são considerados seguros para uso durante a amamentação (2,7,18,19,25,28,35,36,39). Este *cut off* não deve ser encarado de forma restritiva, pois cada decisão de abordagem farmacoterapêutica de uma lactante deve ser individualizada (35,39). Alguns medicamentos, como o metronidazol, podem apresentar RID superiores a 10% e, ainda assim, ser considerados seguros para uso durante a lactação dado o seu perfil isento de toxicidade (18,28,36).

5. Análise da compatibilidade de fármacos durante a lactação

Durante o período da amamentação, a mulher que amamenta está sujeita, tal como em qualquer outra fase da sua vida, a diferentes tipos de situações patológicas. Como tal, poderá necessitar de medicamentos das mais variadas classes farmacológicas. A quantidade de fármacos existente é extensa, pelo que na presente dissertação se selecionou alguns dos fármacos que comumente são alvo de prescrição em Cuidados de Saúde Primários. Adicionalmente, foram incluídos outros fármacos de uso não habitual nesse contexto, mas que pelo seu potencial de risco para os lactentes importa destacar.

Como forma de sistematização e consulta rápida, no final da análise da compatibilidade dos fármacos durante a amamentação encontra-se uma Tabela-Resumo com substâncias farmacológicas organizadas em quatro categorias de risco: compatíveis, possivelmente compatíveis, possivelmente perigosos e perigosos. A Tabela-Resumo reúne medicamentos utilizados em diversas afeções de saúde, incluindo substâncias não mencionadas durante o trabalho que também são de uso frequente.

5.1 Anti-inflamatórios, antipiréticos e analgésicos não opioides

A lactante pode necessitar de alívio da dor logo no período pós-parto (1). Os analgésicos não opioides devem ser a primeira linha da terapêutica farmacológica da dor nas mulheres a amamentar, dados os potenciais riscos associados aos opioides.

5.1.1 Anti-inflamatórios não esteroides (AINEs)

Os AINEs são das classes farmacológicas mais utilizadas como analgésicos e antipiréticos na prática clínica. Para analgesia em lactantes, são dos medicamentos mais seguros. Todos eles apresentam níveis relativamente elevados de ligação às proteínas e de baixa excreção para o leite materno (18). Todavia, dentro desta classe farmacológica, diferentes substâncias apresentam distintas propriedades farmacocinéticas que importa conhecer.

Deve ter-se em atenção que não se devem prescrever AINEs a mães cujo filho amamentado tenha patologia cardíaca dependente do ducto arterial (24,32,43).

O ibuprofeno, que apresenta um $T_{1/2}$ curto (2 a 3 h) e que não possui metabolitos ativos, é um fármaco ácido com elevada ligação a proteínas plasmáticas (99%) (16,18,39). A sua transferência para o leite materno faz-se em quantidades desprezáveis (RID entre 0,1% e

0,7%), muito inferiores às doses utilizadas para tratar febre e dor em crianças (1,18,26,28,32,38,43). Dadas estas características, considera-se um fármaco seguro durante o período de aleitamento materno, sendo o AINE de primeira linha na terapêutica das lactantes (16,18,23,36,38,41,43-45).

O naproxeno transfere-se em pequenas quantidades para o leite materno (RID = 3,3%), mas foram reportados distúrbios (hemorragia gastrointestinal, tempo de hemorragia aumentado, anemia e emese) em crianças cuja mãe fez um tratamento prolongado com este fármaco (24,28). Dado tratar-se de um AINE com um longo T_{1/2} (12 a 15 h), o uso continuado pode levar à acumulação desta substância no leite materno, aumentando o risco de efeitos adversos (18,24,41,46). Um tratamento curto, de até uma semana, é provavelmente seguro e compatível com a amamentação (1,26,43,47).

O diclofenac é um AINE comumente utilizado para alívio da dor após cesariana. Pode ser administrado por via oral, retal, intramuscular e intravenosa (26). Existem poucos estudos que versem sobre a sua transferência para o leite materno, sendo que os dados disponíveis até ao momento demonstram valores indetectáveis no leite após administração intramuscular ou oral (26,41). Dado o facto de a informação atual ainda ser limitada, é considerado moderadamente seguro para uso durante a amamentação (41,44,46).

A indometacina é um potente AINE. Apresenta baixa transferência para o leite materno, não sendo provável a ocorrência de efeitos adversos no lactente. Está apenas descrito um caso de convulsões num recém-nascido a cuja mãe tinha sido administrada indometacina. É considerada uma opção provavelmente compatível com a amamentação (18,26).

O celecoxib é um AINE que inibe especificamente a enzima ciclooxigenase-2 (18). Apresenta uma RID muito reduzida, que varia entre 0,3% e 0,7% (18,38,41). É considerado pelas diversas referências bibliográficas um medicamento seguro para uso durante a amamentação (1,13,23,32,35,38,39,41,43).

5.1.2 Paracetamol

O paracetamol é uma das substâncias mais utilizadas como analgésico e antipirético, até mesmo em contexto pediátrico (18,26,43). Farmacocineticamente, apresenta uma massa molecular de 151 Da, uma ligação às proteínas plasmáticas de apenas 10% a 25% e uma RID muito variável, que pode ir de 6,41% a 24,23% (18,38). Apesar de apresentar características farmacocinéticas desfavoráveis, os estudos demonstram que para as doses preconizadas habitualmente na prática clínica as quantidades alcançadas no leite materno são muito reduzidas (1). Os efeitos adversos descritos em lactentes são raros (1,18,39).

Em suma, o paracetamol é uma escolha segura em lactantes, sendo considerado o analgésico de primeira linha nestas mulheres (1,38,48). Faz inclusivamente parte da décima

primeira Lista de Medicamentos Essenciais da OMS, onde é apresentado como compatível com a amamentação (49).

5.1.3 Ácido acetilsalicílico (AAS)

O ácido acetilsalicílico é um inibidor irreversível da cicloxigenase 1 e 2. Em termos farmacocinéticos, o AAS é praticamente todo removido durante a primeira passagem no fígado, o que reduz significativamente a sua biodisponibilidade (38,44).

Quando usado em dosagens com função anti-agregante plaquetária (75 - 300 mg/dL) de forma contínua o AAS é considerado seguro, pois os níveis no leite materno variam de ligeiros a indetectáveis e não foram registados efeitos adversos. O mesmo se verifica quando utilizado de forma intermitente e em baixa dosagem (1,12,24,26,38,50). Quando são necessárias doses superiores, a passagem para o leite materno é variável, o que se pensa poder refletir um metabolismo não linear (26). Além disso, estão relatados casos de efeitos adversos em crianças cuja mãe tomou AAS em dosagens elevadas, nomeadamente *rash*, trombocitopenia, hemorragias e acidose metabólica (18,41). Por essa razão, o uso prolongado de dosagens com função analgésica, anti-inflamatória ou antipirética deve ser evitado, sendo preferido o recurso a outros analgésicos (41,44,49,50).

Permanece ainda desconhecido se o AAS transferido através do leite materno poderá ter o risco de causar síndrome de *Reye* no lactente (28,39). Por isso, recomenda-se que as mães não tomem AAS se a criança estiver febril ou apresentar sintomas de doença viral, pois estes são possíveis *triggers* da síndrome de *Reye* (18,39,41,44).

5.2 Analgésicos opioides

Os opioides, utilizados em casos de dor moderada a severa, são dos fármacos analgésicos que mais questões de segurança levantam (2,28). Este grupo farmacológico comporta o risco de sedação, tanto para a mãe como para o lactente (26,43). Por isso, a dose prescrita a lactantes deve ser cuidadosamente ponderada e o tempo de tratamento deverá ser o menor possível, não estando recomendado exceder os 4 dias de tratamento contínuo, devido ao risco de acumulação no lactente (26,28,43,45). Os lactentes deverão ser monitorizados para a ocorrência de efeitos adversos, tais como dificuldade respiratória, letargia, sedação, obstipação, sucção deficitária e diminuição do ganho ponderal (2,18,23,28,39,43,45). Em seguida serão analisados em maior detalhe os seguintes opioides: morfina, codeína e tramadol.

5.2.1 Morfina

A morfina é um opioide utilizado principalmente pela sua ação analgésica, mas que também possui ação como antitússico e depressor respiratório.

Em termos farmacocinéticos, há a destacar a ligação às proteínas plasmáticas de 35%, uma massa molecular de 285 Da e uma RID variável entre 9% e 35% (14,18,28,38). O seu tempo de meia-vida varia entre 1,5 e 3 h em adultos (51). Devido ao facto de o metabolismo hepático de primeira passagem ser extenso, o nível de substância que é efetivamente absorvido por via oral é inferior a 25% (22,38).

Crianças com idade inferior a um mês têm uma *clearance* de morfina diminuída, razão pela qual doses elevadas do fármaco ou períodos de tratamento prolongados poderão resultar em acumulação no lactente (18,22,32,35,41).

Apesar de o seu RID ser variável e poder ser elevado, a evidência disponível sugere que o nível de morfina encontrado no leite materno é reduzido (1,22,24,29). Assim, a morfina é considerada uma opção de analgesia provavelmente compatível com a amamentação, desde que não sejam utilizadas doses muito elevadas e que o período de tratamento não seja prolongado (18,26,28,35,38,43,45,51).

5.2.2 Codeína

A codeína é um opioide usado como analgésico na dor leve a moderada e também como antitússico. Este fármaco, com uma RID que pode alcançar os 8%, é frequentemente utilizado na terapêutica da dor pós-parto (18,33,38).

Esta substância é uma pró-droga, o que significa que necessita de ser convertida em metabolitos ativos para poder exercer o seu efeito (12,18,26,33). O seu metabolismo dá-se no fígado e o seu principal metabolito ativo é a morfina. A enzima responsável pela transformação de codeína em morfina é a enzima citocromo P450 2D6 (CYP2D6) (12,31,45).

A CYP2D6 apresenta grande variabilidade genética, o que origina diferenças na quantidade e na qualidade de enzima produzida de indivíduo para indivíduo. Este polimorfismo genético está na base do conceito de “metabolizadores ultrarrápidos”, que se refere aos indivíduos que apresentam mais de duas cópias de alelos funcionais do gene que codifica a enzima, o que lhes permite converter a codeína em morfina em grande quantidade e de uma forma muito rápida (12,27,29,34,45,52).

Embora as variantes genóticas que correspondem a uma metabolização ultrarrápida da codeína sejam raras, se uma mulher for portadora de alguma, quantidades excessivas de morfina entrarão para o plasma materno num curto espaço de tempo, podendo alcançar o leite materno e acumular-se no bebé (2,18,22,33). Na literatura estão descritos vários casos

de efeitos adversos em lactentes após a administração de codeína à lactante, nomeadamente letargia, sedação, dificuldade respiratória, apneia, cianose, palidez e bradicardia (12,18,32,39). Há inclusivamente o relato de um caso fatal para um lactente, cuja mãe revelou ser, por análise genotípica, uma metabolizadora ultrarrápida (12,18,26,33,35,45).

Na maioria dos casos, a administração de codeína durante curtos períodos não acarretaria efeitos adversos (12,18,35). Todavia, numa pequena percentagem de lactantes a administração deste fármaco poderia ser fatal para os lactentes (43). Por essa razão, a maioria dos autores considera que a codeína deve ser evitada em lactantes sempre que possível (10,18,31,32,35).

5.2.3 Tramadol

O tramadol é utilizado principalmente como analgésico, inclusivamente no parto e pós-parto. À semelhança da codeína, sofre metabolização por meio da enzima hepática CYP2D6, formando o metabolito ativo O-desmetiltramadol (M1), que é a substância que irá exercer o efeito analgésico (18,43).

A *Food and Drug Administration* (FDA) contraindicou o uso de tramadol em lactantes e crianças (18,26,43,52,53). A justificação baseia-se no facto de que, similarmente à codeína, alguns indivíduos poderão ser metabolizadores ultrarrápidos do tramadol, o que pode originar altas doses de M1, levando à sua acumulação no leite materno e, consequentemente, no lactente (52).

Não obstante, outros autores consideram que o risco não é similar ao da codeína e que, portanto, o tramadol é moderadamente seguro durante a amamentação (10,13,39,46,48,53). Segundo estes, o metabolito do tramadol tem um efeito opioide mais fraco do que o metabolito da codeína. Além disso, até aos 3 meses de vida, a metabolização de tramadol em M1 é muito reduzida. Outro argumento é que a quantidade de tramadol e de M1 excretada para o leite é muito pequena (2,18,43,53,54). A somar a isso, ao contrário da codeína, não há relato de efeitos adversos em crianças a cujas mães tivesse sido administrado tramadol (26,35,53).

Assim, a opinião não é consensual relativamente à segurança deste fármaco durante a amamentação. Vários autores contrariam a posição da FDA e referem que pode ser utilizado, desde que o lactente seja monitorizado atentamente (10,13,39,46,48,53).

5.3 Antidepressivos

A depressão é uma doença com prevalência crescente, inclusive no período pós-parto (55,56). São necessários mais estudos para compreender os efeitos a longo-prazo no lactente que advêm da exposição a antidepressivos através do leite materno (55,57).

Qualquer que seja a classe de antidepressivos utilizada, existem sinais aos quais os cuidadores deverão estar atentos no bebê, nomeadamente sedação, irritabilidade, agitação, distúrbios do sono, alteração dos hábitos alimentares, obstipação, retenção urinária, xerostomia e ganho de peso anormal (14,18).

Dentro dos antidepressivos, este trabalho irá focar duas das principais classes atualmente prescritas: inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) e inibidores seletivos da recaptação da serotonina e da noradrenalina (ISRSNs).

5.3.1 Inibidores seletivos da recaptação da serotonina

Os ISRSs são das classes de antidepressivos mais prescritas atualmente (1,12,58). Alguns dos fármacos pertencentes a esta classe são a fluoxetina, a paroxetina, a sertralina e o escitalopram (12). Dada a variabilidade farmacocinética entre as diferentes substâncias, apresenta-se uma síntese das suas principais características.

A fluoxetina é o ISRS mais antigo. Em alguns casos, a RID deste fármaco excedeu o limite máximo recomendado de 10% (1,28,55). A maioria das crianças não apresentou sintomas iatrogénicos, mas existem relatos de cólicas, choro prolongado, vômitos e tremores em 3 lactentes cuja mãe tomava fluoxetina (1,24,28,59).

O escitalopram é transferido para o leite materno em concentrações moderadas, apresentando uma RID variável entre 5,2% e 7,9%. Não existem relatos de efeitos iatrogénicos em lactentes (1,18,22,56).

Assim, a fluoxetina e o escitalopram são considerados como possivelmente compatíveis com a amamentação. No entanto, atendendo a que existem opções de ISRSs com melhor perfil farmacocinético, não são a opção de primeira linha (18).

A paroxetina apresenta uma RID de 1,2% a 2,8 % e a sertralina uma RID de 0,4% a 2,2% (1,12,18). Nenhuma tem registo de efeitos adversos em lactentes. São os ISRSs com melhor perfil de segurança durante a amamentação, dado serem os que em menor quantidade alcançam o leite materno e o plasma infantil, com menor risco de efeitos indesejados (22,24,55,58,60,61).

5.3.2 Inibidores seletivos da recaptação da serotonina e da noradrenalina

Os ISRSNs são representados por medicamentos como a venlafaxina e a duloxetina, que irão ser explanadas em seguida.

A venlafaxina é um antidepressivo que pode ser também utilizado na profilaxia das enxaquecas. O seu $T_{1/2}$ é de 5 h e o do seu metabolito ativo (desvenlafaxina) é de 10 a 17 h (12,18,62). Ambos foram encontrados no leite materno e o metabolito ativo também foi detetado no plasma dos lactentes (52,55). Vários autores referem que a venlafaxina alcançou valores de RID entre 6,8% e 8,1% e que a da desvenlafaxina pode variar de 5,9% a 9,3% (12,18,61). Apesar destas elevadas concentrações obtidas no compartimento do leite materno, a maioria dos autores é unânime em afirmar que existem muito poucos relatos de efeitos adversos em lactentes cuja mãe tomasse venlafaxina, considerando segura a sua administração durante este período (10,52,55,56,59,61).

A duloxetina possui uma ligação às proteínas plasmáticas de mais de 90%, um volume de distribuição de 23,4 L/kg, um $T_{1/2}$ de 12 h e uma massa molecular de 333 Da (18,54). A RID obtida nas amostras de leite materno estudadas foi de 0,1% a 1,1% (18,22,61). Não estão descritos casos de efeitos iatrogénicos no lactente por via da ingestão do leite materno (18,54,61). Dado a duloxetina ser um fármaco mais recente, com menos informação disponível comparativamente a outros antidepressivos, alguns autores recomendam optar em primeira instância por outra alternativa farmacológica (12,54,56). Apesar disso, não há indicação para interrupção da amamentação durante a administração materna de duloxetina, pois é considerada como possivelmente compatível pela literatura (10,18).

5.4 Antibióticos

A maioria dos antibióticos pode ser tomada durante a amamentação sem a ocorrência de efeitos secundários significativos, desde que não sejam prescritos durante longos períodos (3,24). O perfil de possíveis efeitos indesejáveis no lactente é bastante semelhante entre todos os antibióticos, nomeadamente diarreia, vômitos, candidíase e reações de hipersensibilidade ou alergia que se manifestam mais frequentemente através de erupções cutâneas (3,23,24,35,63). Tais efeitos costumam ser autolimitados e não exuberantes (35,45).

Em seguida, serão apresentadas as informações de que se dispõe à data relativamente à segurança da administração oral das seguintes categorias de antibióticos: penicilinas, cefalosporinas, macrólidos, sulfonamidas, tetraciclina e fluoroquinolonas.

5.4.1 Penicilinas

As penicilinas, grupo representado por substâncias como a penicilina G, a amoxicilina e a ampicilina, são medicamentos que possuem vários estudos a comprovar a sua compatibilidade com a amamentação e que podem, inclusivamente, ser administrados diretamente a crianças (1,23,28,35,45). A transferência do plasma materno para o leite materno é muito reduzida em todas elas, traduzindo-se num baixo risco de ocorrência de efeitos adversos a curto e longo prazo (1,18,23,28,45,64).

5.4.2 Cefalosporinas

As cefalosporinas são antibióticos bem estudados e praticamente todos são compatíveis com a amamentação, por apresentarem baixa excreção no leite materno (1,13,23,28,35,45,64). Genericamente, são pouco absorvidas e têm elevada ligação às proteínas plasmáticas, pelo que as reduzidas quantidades que alcancem o lactente não terão um impacto significativo (18,35).

5.4.3 Macrólidos

Os macrólidos são um grupo representado por substâncias como a eritromicina, a claritromicina e a azitromicina. Todos eles são transferidos para o leite materno em quantidades reduzidas (24,45). No geral, podem ser utilizados durante o período da lactação (1,45,64). No entanto, algumas ressalvas devem ser feitas no que se refere à eritromicina. Existem estudos em que se associa a exposição de recém-nascidos com menos de 6 semanas a eritromicina, por meio do leite materno ou por administração pediátrica direta ao próprio bebé, a risco mais elevado de estenose hipertrófica do piloro no lactente (64,65). Um estudo realizado posteriormente não encontrou nenhuma associação causal entre as duas variáveis (64,65). Dado ainda não ser certo se há efetivamente essenexo causal entre a toma de eritromicina e o risco de estenose pilórica do recém-nascido, não é recomendada a prescrição deste macrólido até às 6 semanas de vida da criança (35,38).

5.4.4 Sulfonamida em associação com trimetoprim

As sulfonamidas são um grupo de fármacos ao qual pertence o sulfametoxazol. Comumente é prescrito em associação a trimetoprim.

O sulfametoxazol é excretado em quantidade reduzida no leite materno (1,18,64). As RID do sulfametoxazol e do trimetoprim são de 2,06% – 3,09% e de 3,9% – 9,0%, respetivamente, o que corresponde a concentrações muito inferiores às doses pediátricas utilizadas na administração direta destes fármacos aos lactentes (1,18).

Salvaguarda-se que estes fármacos interferem na ligação da bilirrubina com a albumina, pelo que não devem ser administrados quando há risco de o lactente ter défice de glicose-6-fosfato desidrogenase ou hiperbilirrubinemia (1,2,14,23,45,47,49,64). Assim, quando o lactente é prematuro ou tem menos de 6 semanas de vida, deve evitar-se a administração de sulfametoxazol ou de trimetoprim, quer por via do leite materno, quer por prescrição direta à criança (1,45,47,49).

Caso o lactente seja saudável, com mais de 6 semanas de vida e um desenvolvimento normal até à data, o sulfametoxazol e o trimetoprim são compatíveis com a amamentação (18,49). Os efeitos adversos a que os cuidadores deverão estar atentos são: icterícia, exantema e diarreia (18,23,49).

5.4.5 Tetraciclina

Três dos fármacos pertencentes a este grupo são a tetraciclina, a doxiciclina e a minociclina. Quando as tetraciclina foram administradas por um período de até 3 a 4 semanas, não estão descritos casos da ocorrência de efeitos iatrogénicos, pelo que poderão ser prescritas. Por outro lado, a administração a longo prazo de tetraciclina em lactantes tem dois principais efeitos secundários nos lactentes: conferem uma coloração permanente aos dentes e reduzem a taxa de crescimento ósseo (7,18,28,45,47). Por esse motivo, o uso prolongado ou repetido no tempo está desaconselhado em lactantes (1,3,18,24,28,35,36,45,47). Deve-se optar por outros antibióticos como primeira linha (7,45).

5.4.6 Fluoroquinolonas

O grupo das fluoroquinolonas inclui, por exemplo, norfloxacin, ciprofloxacina, levofloxacina e ofloxacina. Segundo a literatura, as fluoroquinolonas estão associadas ao risco de artropatia, pois em estudos com cães com 13 a 16 semanas de idade observaram-se fissuras e erosões na cartilagem óssea (28,45). Em humanos, não há relatos de efeitos ósseos severos em lactentes de mães a tomar fluoroquinolonas (28,45,64). A dose recebida pela criança por meio do leite materno durante um ciclo de antibioterapia típico é reduzida, acreditando-se não ser suficiente para causar artropatia (1,23,24,45).

Na literatura está descrito também o relato de um caso de colite pseudomembranosa num lactente cuja mãe se automedicou com ciprofloxacina (1,18,38).

Dada a falta de certezas relativamente à sua segurança, o uso de fluoroquinolonas em mulheres a amamentar não é a indicação terapêutica de primeira linha (1,18,24,45). Se não existir alternativa viável, poderão ser prescritas, devendo a escolha recair sobre a ofloxacina

(uma fluoroquinolona mais recente) devido à menor transferência para o leite materno (23,24,35,64).

5.5 Anticoagulantes

Dos anticoagulantes atualmente comercializados, os mais utilizados são: as heparinas não fracionadas, as heparinas de baixo peso molecular, a varfarina e os NOACs (anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K, do inglês *non vitamin K oral anticoagulants*).

5.5.1 Heparinas

A heparina não fracionada é uma substância com uma elevada massa molecular, pelo que se considera que não é excretada para o leite materno, nem absorvida em quantidades relevantes pelo trato gastrointestinal (12,20,50).

Relativamente às heparinas de baixo peso molecular (HBPM) (nas quais se enquadram a enoxaparina e a dalteparina), apesar desta designação, têm massas moleculares superiores a 1000 Da. As quantidades alcançadas no leite materno são desprezáveis e não existe registo de efeitos adversos nos lactentes de mães a tomar HBPM (50). Além disso, para que as HBPM sejam absorvidas devem ser administradas via injeção subcutânea. O facto de a criança ter contacto com o fármaco por via oral (via através da qual as HBPM não é praticamente absorvida), através do leite materno, constitui uma razão adicional para que não ocorra absorção do fármaco pelo lactente (50).

Em suma, durante o tratamento com heparina não fracionada ou HBPM, a amamentação não necessita de ser suspensa (10,12,23,50).

5.5.2 Varfarina

A varfarina é o antagonista da vitamina K mais utilizado. Esta substância encontra-se mais de 99% ligada às proteínas no plasma materno, praticamente não se conseguindo difundir para o leite materno (2,12,14,18,35,40). Assim, é considerada segura para uso durante a amamentação (10,13,23,48–50,66).

5.5.3 Anticoagulantes orais não antagonistas da vitamina K (NOACs)

As duas classes de NOACs atualmente em uso são os inibidores diretos da trombina e os inibidores diretos do fator Xa. O dabigatrano é o principal inibidor direto da trombina, enquanto que nos inibidores diretos do fator Xa destacam-se o apixabano, o edoxabano e o rivaroxabano. As evidências disponíveis levam a crer que possivelmente serão compatíveis

com a amamentação (18,50). Porém, como todos estes são anticoagulantes recentes, ainda não estudados em lactantes, não se podem excluir possíveis efeitos adversos dos mesmos. Assim, a recomendação atual é para que estes fármacos sejam usados apenas caso não existam alternativas, até informações mais consistentes estarem disponíveis (12,18,48,50,54).

5.6 Antidiabéticos

Qualquer que seja a classe de antidiabéticos prescrita a uma lactante, existem sinais e sintomas de hipoglicemia a que se deverá estar particularmente atento no lactente, nomeadamente: sonolência, letargia, palidez, sudorese e tremores (18).

5.6.1 Insulina

A molécula da insulina é um péptido com elevada massa molecular (cerca de 6000 Da, dependendo do tipo de insulina), apresentando uma biodisponibilidade oral nula, uma vez que a substância é destruída no trato gastrointestinal. Devido a estas características, a sua absorção por parte do lactente é clinicamente desprezável (14,17,18,28,41,67,68). Resumidamente, é um medicamento de utilização compatível com a amamentação (10,13,18,23,28,39,68).

5.6.2 Metformina

A metformina é um antidiabético oral pertencente à classe das biguanidas. Apresenta uma biodisponibilidade oral de 50% e uma RID de 0,3% a 0,7% (18,39). Diversos estudos demonstraram que é transferida para o leite materno em quantidades clinicamente insignificantes, o que a torna segura e compatível com a amamentação (10,13,18,23,28,39,41,67,68).

5.6.3 Sulfonilureias

As sulfonilureias são uma classe de antidiabéticos orais existente há vários anos. As sulfonilureias de 1.^a geração já não são habitualmente recomendadas, sendo mais comum a prescrição das sulfonilureias de 2.^a geração (como a glibenclamida e a gliclazida) e as de 3.^a geração (como a glimepirida) (67).

A glibenclamida, nos estudos de caso disponíveis, alcançou quantidades muito reduzidas ou foi mesmo indetetável no leite materno (12,67,68). Tais resultados devem-se

à sua ligação de 99% às proteínas plasmáticas e à sua massa molecular moderadamente elevada (12,18). Assim, a glibenclamida é considerada compatível com a amamentação (12,18,23,39,49,54,68). Acerca das restantes sulfonilureias não se dispõe de estudos em humanos acerca da sua interação com a amamentação (23,49,67,68). Sabe-se apenas que a glimepirida, em roedores, tem a capacidade de transferir-se para o leite materno e, inclusivamente, alcançar níveis plasmáticos elevados na descendência (23,68). Assim, é preferível optar pela glibenclamida ou por outra classe de antidiabéticos com um perfil de segurança já conhecido (68).

5.6.4 Tiazolidinedionas

As tiazolidinedionas, também denominadas de glitazonas, estão representadas no mercado português pela pioglitazona. Esta encontra-se mais de 99% ligada às proteínas plasmáticas no plasma materno (18,67). Por essa razão, acredita-se que a sua transferência para o leite materno seja mínima, sendo, assim, um medicamento possivelmente compatível com a amamentação (10,13,18,54,67). No entanto, não existem estudos acerca da sua compatibilidade com a amamentação em humanos, pelo que, se possível, recomenda-se optar por antidiabéticos mais estudados durante a lactação (18,23,54,68).

5.6.5 Glinidas

As glinidas não dispõem de dados acerca da taxa de excreção para o leite materno (18,68). A nateglinida, a glinida atualmente comercializada em Portugal, possui propriedades farmacocinéticas que levam a crer que seja compatível com a amamentação (10,18,67). No entanto, estudos em animais mostraram transferência para o leite materno e indução de hipoglicemia na descendência, razão pela qual se recomenda prescrever outro antidiabético até que sejam desenvolvidos mais estudos em humanos (18,67,68).

5.6.6 Outros antidiabéticos

Nos últimos anos, surgiram três novas classes de antidiabéticos disponíveis no mercado, nomeadamente: os agonistas dos recetores do GLP-1 (peptídeo-1 semelhante ao glucagon), os inibidores da DPP-4 (dipeptidilpeptidase-4) e os inibidores do SGLT-2 (cotransportador de sódio e glucose 2). Dado serem classes farmacológicas recentes, ainda não se dispõe de informações acerca da interação com a lactação em humanos (18,23,54,67-69).

Pensa-se que os agonistas dos recetores do GLP-1, dos quais fazem parte o dulaglutido, o exenatido e o liraglutido, são possivelmente compatíveis com a amamentação, devido à sua massa molecular elevada e à sua reduzida disponibilidade oral (10,13,18,23,54,68).

Por sua vez, os inibidores do SGLT-2, aos quais pertencem a canagliflozina, a dapagliflozina, a empagliflozina e a ertugliflozina possuem uma elevada taxa de ligação às proteínas plasmáticas (68,69). Contudo, estudos em animais levantaram a possibilidade destes fármacos poderem estar associados a lesões renais em lactentes (54,67). Como o rim humano se encontra em desenvolvimento até aos 2 anos de idade, mantém-se alguma reserva relativamente à sua utilização em lactantes (18,54).

Por fim, os inibidores da DPP-4 (dipeptidilpeptidase-4), que são representados pela alogliptina, a linagliptina, a saxagliptina, a sitagliptina e a vildagliptina, são considerados pela maioria das fontes bibliográficas como provavelmente compatíveis com a amamentação. No entanto, nenhum destes tem um perfil farmacocinético totalmente tranquilizador e não existe consenso sobre qual o mais seguro em lactantes (10,17,54).

Desta forma, conclui-se que ainda são necessários mais estudos em humanos antes de se poder recomendar como primeira linha estas classes de antidiabéticos em lactantes. Como precaução, sugere-se aguardar por novos dados e, idealmente, optar por outras classes farmacológicas mais extensamente conhecidas (18,23,54).

5.7 Anti-hipertensores

5.7.1 Inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECAs)

A evidência científica acerca do uso de IECAs durante a amamentação é limitada (48,70). De entre todos os IECAs, o captopril e o enalapril são as substâncias de eleição durante a amamentação, dado serem aqueles de que se dispõe de mais informações (1,13,28,39,71). Ambos os fármacos são excretados de forma muito restrita para o leite materno e não foram reportados efeitos adversos (1,24,48,70).

Como a função renal ainda é imatura no início da vida, principalmente em prematuros, os IECAs podem, eventualmente, causar nefrotoxicidade em lactentes. Assim, durante as primeiras semanas de vida e, particularmente, em crianças prematuras, deve limitar-se a prescrição deste fármaco às lactantes (1,35,68).

5.7.2 Antagonistas dos recetores da angiotensina (ARAs)

O grupo dos ARAs ainda não foi estudado relativamente à lactação (28,70). Por essa razão, opta-se por recomendar a prescrição de IECAs (28).

5.7.3 Bloqueadores dos canais de cálcio (BCCs)

Os BCCs são um grupo farmacológico frequentemente prescrito no tratamento da HTA. Entre os mais utilizados na prática clínica estão a amlodipina, a nifedipina, o verapamil e o diltiazem. Não existem relatos de efeitos adversos em lactentes expostos a estas substâncias, pelo que todos estes fármacos poderão ser utilizados durante a amamentação (28,41,68,71). A amlodipina, no entanto, dado ter um $T_{1/2}$ entre 30 e 50 h, não é recomendada como BCC de primeira escolha (18). À luz do conhecimento atual, a substância que possui melhor perfil farmacocinético é a nifedipina (18,70).

5.7.4 Bloqueadores beta-adrenérgicos

Esta classe farmacoterapêutica engloba fármacos como o metoprolol, o propranolol, o labetalol, o bisoprolol e o atenolol. A maioria é compatível com a lactação (2).

Segundo a evidência científica atual, os bloqueadores beta-adrenérgicos de eleição durante a amamentação deverão ser o metoprolol (RID = 1,4%), o propranolol (RID = 0,3% – 0,5%) e o labetalol (RID = 0,2% – 0,6%). São as substâncias que apresentam um perfil farmacocinético mais vantajoso e menos efeitos adversos (18,28,47).

O bloqueador beta-adrenérgico comercializado em Portugal de maior risco durante a lactação é o atenolol (28,35,41,47,68,70). Pode alcançar uma RID de 6,6% (18). Está descrito um caso de um lactente com cianose, bradicardia, hipotensão e hipotermia quando a sua mãe estava sob tratamento diário com esta substância (18).

Qualquer bloqueador beta-adrenérgico deve ser prescrito com cautela quando o lactente é recém-nascido ou prematuro. Todos os lactentes de mães que tomam estes fármacos devem ser monitorizados para a ocorrência de bradicardia, hipotensão, sedação, letargia e ganho ponderal insuficiente (28,47,70).

5.7.5 Diuréticos

Os diuréticos são medicamentos com variadas indicações terapêuticas, entre as quais o tratamento da HTA. Alguns casos antigos reportados levantaram preocupações relativamente a se o uso de diuréticos em lactantes pode diminuir a produção de leite. Algumas precauções continuam a ser mantidas quanto ao seu uso devido a esse receio, mas não existem evidências substanciais e recentes que comprovem tal facto (28).

Sempre que possível, os diuréticos não devem ser a opção terapêutica de primeira linha para tratamento da HTA, devido ao risco de desequilíbrios hidroeletrólíticos maternos, que podem influenciar a composição do leite materno (12).

A furosemida, um diurético de ansa, não dispõe de muitos dados disponíveis quanto à segurança durante a lactação (70). Foi encontrada no leite materno, desconhecendo-se, porém, em que quantidades (18,35,41). Em lactantes que tomam furosemida não têm sido encontrados efeitos secundários nos lactentes (70). É um medicamento utilizado também em recém-nascidos, em contexto pediátrico, o que aumenta o grau de confiança na segurança do medicamento (18). Por essa razão, acredita-se que a quantidade de substância que é transferida ao lactente através do leite materno não irá surtir efeitos prejudiciais no mesmo (18,38). É, assim, considerado moderadamente seguro para utilização em lactantes (13,39). Tendo em conta ainda não se dispor de dados mais sólidos acerca deste medicamento, alguns autores recomendam outros diuréticos, como a hidroclorotiazida, um diurético tiazídico seguro durante a lactação (13,23,39,69,71).

5.8 Outros fármacos e suplementos

5.8.1 Inibidores da bomba de prótons (IBPs)

Os IBPs, tais como o omeprazol, o esomeprazol e o pantoprazol, atuam como supressores da acidez gástrica. A RID destes fármacos é muito reduzida, sendo de 1,1% no omeprazol e de 1% no pantoprazol (18,28). As formulações orais destes medicamentos existem na forma de comprimidos ou cápsulas gastroresistentes, pois as substâncias são vulneráveis ao pH ácido do estômago (38,72). No trato gastrointestinal materno, a cápsula dissolve-se, pelo que a substância que alcance o plasma materno e consiga transferir-se para o leite materno será destruída no ambiente ácido do estômago do lactente e não entrará na sua circulação sistémica (28,38,40,72).

Por estes motivos, todos os IBP são considerados seguros durante a amamentação (18). Dentro desta classe, o omeprazol e o pantoprazol são os que dispõem de mais dados acerca da compatibilidade com a lactação, pelo que devem ser preferidos (72).

5.8.2 Lítio

O lítio é um estabilizador do humor de baixa massa molecular (74 Da) e que não se liga às proteínas plasmáticas. Estas propriedades fazem com que seja transferido muito facilmente para o leite materno, onde pode alcançar níveis elevados (2,14,17,18,36,38). A RID apresenta valores variáveis entre estudos, podendo ir de 0,87% a 30% (2,14,18,38,61).

Vários estudos demonstraram que o lítio pode ser absorvido pelos lactentes (18,22,29,38,59). Os níveis plasmáticos de lítio são muito suscetíveis ao estado de hidratação da pessoa, pelo que situações que cursem com desidratação (como uma

gastroenterite) poderão aumentar a concentração da substância e potencializar a ocorrência de situações de risco de vida (18,22,38,59,73).

Existe um relato de uma criança que apresentou níveis elevados de hormona estimuladora da tiroide (TSH), que normalizaram com a suspensão do fármaco materno (33,74). Três outras crianças desenvolveram níveis elevados de creatinina e ureia, também transitórios (74). Em alguns lactentes há registo de efeitos adversos graves, tais como letargia, hipotonia, cianose e alterações eletrocardiográficas (18). Todavia, em alguns dos casos relatados, as mães já vinham a ser tratadas com lítio durante a gravidez, pelo que se pensa que os efeitos observados nos bebés possam ser atribuíveis à exposição *in utero* (18).

Tendo por base os possíveis efeitos adversos e dada a vulnerabilidade do sistema renal neonatal e a falta de estudos que garantam a segurança do fármaco, a maioria das *guidelines* desaconselha a prescrição de lítio em lactantes, classificando-o como potencialmente perigoso durante a lactação (10,13,18,38,40,49,74). Só deverá ser usado em situações pontuais, com extrema precaução e com monitorização dos níveis séricos de lítio na lactante e no lactente, bem como vigilância e seguimento rigorosos da criança (18,28,33,38,49,59,75).

5.8.3 Amiodarona

A amiodarona pertence à classe dos medicamentos antiarrítmicos. Apresenta um $T_{1/2}$ muito longo, que pode ir de 26 a mais de 100 dias e a sua RID pode ir de 9,58% a 43,1% (12,18,29,76). O uso materno contínuo pode levar à acumulação da substância no organismo do lactente (18). Além disso, o metabolismo da amiodarona liberta quantidades de iodo que podem interferir e desregular a função tiroideia do lactente (12,29,40,54,76). Assim, a evidência científica disponível classifica a amiodarona como perigosa para os lactentes, contraindicando a sua administração em lactantes (10,13,18,23,39,41,54).

5.8.4 Isotretinoína

A isotretinoína é um derivado sintético da vitamina A, classificado como retinoide (18). Não se dispõe de informações acerca da excreção desta substância para o leite materno. Todavia, a isotretinoína apresenta uma elevada lipossolubilidade, pelo que se acredita que poderá alcançar concentrações significativas no leite, acarretando riscos de toxicidade (12,18,39,64). Por essa razão, considera-se perigoso o seu uso em lactantes (2,10,12,13,18,23,39,64).

5.8.5 Agonistas da dopamina derivados do *ergot*

Dentro desta classe farmacológica, os medicamentos mais utilizados são a bromocriptina e a cabergolina. Estão indicadas no tratamento da hiperprolactinemia, na supressão da lactação e também na doença de Parkinson.

O facto de poderem ser utilizados como supressores da lactação indicia desde logo que interferem com a produção de leite materno de forma acentuada (7,36,45). O efeito farmacológico destes medicamentos passa pela inibição da secreção de prolactina a nível da adenohipófise (18,24,54,77). Sendo que a prolactina é a hormona mais importante do estadio III da lactogénese, a inibição seletiva da secreção de prolactina colocará termo à lactogénese (1,18).

Relativamente à bromocriptina, tem sido associada a diversos efeitos adversos maternos potencialmente graves. Apesar de não estarem descritos efeitos secundários em lactentes cujas mães tomaram bromocriptina, o fármaco está contraindicado durante este período, dado que provoca a supressão da lactação (12,18).

Relativamente à cabergolina, esta apresenta geralmente um melhor perfil de segurança e tolerabilidade face à bromocriptina (12,17,77). Em lactantes com prolactinomas sujeitos a tratamento médico, poder-se-á administrar cuidadosamente doses de cabergolina capazes de diminuir os níveis plasmáticos de prolactina para níveis seguros, mas altos o suficiente para manter o processo de lactogénese em funcionamento (18,23).

Em suma, ambos os medicamentos devem ser evitados sempre que possível durante a amamentação, pelo risco de supressão da lactação (8,10,13,23,39,45,78). Em casos estritamente necessários, a cabergolina deverá ser preferida (2,18,23).

5.8.6 Estatinas

Existe pouca informação sobre a segurança de agentes antilipídicos no geral, e das estatinas em particular, durante a amamentação (10,12,79).

Em termos farmacocinéticos, as estatinas diferem entre si, com valores de tempo de meia-vida, ligação às proteínas plasmáticas e massa molecular variáveis. Nenhum dos fármacos pertencentes a esta classe reúne todas as características farmacocinéticas e físico-químicas ideais em termos de segurança na lactação (79).

A atuação destes medicamentos faz-se através da inibição da HMG-CoA redutase, enzima envolvida na produção do colesterol hepático, reduzindo, assim, os níveis de colesterol no plasma. O problema destes agentes durante a amamentação prende-se com o facto de o colesterol ser um componente essencial ao correto desenvolvimento neonatal, nomeadamente para a formação das membranas celulares e para a mielinização do SNC. Desta forma, as estatinas deverão ser evitadas durante a amamentação (12,18,68,79).

5.8.7 Benzodiazepinas

As benzodiazepinas são um grupo farmacológico que possui ações diversas, nomeadamente enquanto anticonvulsivantes, ansiolíticos, sedativos e relaxantes musculares (18,28). Seja qual for a benzodiazepina, os sinais e sintomas a que o cuidador deve estar atento são: letargia, sedação, força de sucção diminuída, perda de peso e diminuição da frequência respiratória (2,18,20,24,28,39,54,80). Se possível, a sua prescrição deverá ser evitada durante a lactação, mas, quando necessária, deverá ser dada preferência a benzodiazepinas de curta duração e a ciclos de tratamento curtos, pelo risco de dependência (18,22,49,73).

O diazepam possui um $T_{1/2}$ de 43 h, sendo uma benzodiazepina de longa duração. Devido a essa característica, pode sofrer acumulação nos lactentes, principalmente nos recém-nascidos e nos prematuros. Acarreta também o risco potencial de causar hiperbilirrubinemia e consequente icterícia neonatal de longa duração. (22,24) Por essa razão, apenas pode ser utilizado de forma esporádica ou durante curtos períodos e em baixas dosagens; o seu uso crónico não é recomendado (10,13,20,23,32,39,49).

No que concerne ao alprazolam, é uma benzodiazepina de duração intermédia, com um $T_{1/2}$ de 12 h a 15 h (12,18). Na literatura é classificado como moderadamente seguro na amamentação (10,13). Todavia, dado o potencial de dependência não deverá ser utilizado por tempos prolongados, devendo apenas ser utilizado em situações pontuais (23).

Duas das benzodiazepinas orais mais seguras para uso durante a lactação são o oxazepam e o lorazepam, ambas de curta duração (12,49,81). Estas demonstraram alcançar baixas concentrações no leite materno e, consequentemente, um menor risco de provocar efeitos adversos nos lactentes, sendo consideradas compatíveis com a amamentação (3,10,13,18,80).

5.8.8 Iodeto de potássio

A suplementação com dosagens de 150 a 200 μg de iodo, na forma de iodeto de potássio, tem indicação para ser feita em todas as mulheres desde o período preconcepcional, durante toda a gravidez e enquanto durar o aleitamento materno exclusivo. Demonstrou ser segura durante a amamentação (68,82).

5.8.9 Contracetivos hormonais

Os estudos mais recentes acerca da compatibilidade da contraceção hormonal com a amamentação têm apresentado conclusões que vão contra algumas das ideias instituídas, tornando controversa a influência destas substâncias na lactogénese. Duas das principais

preocupações relativamente à contraceção hormonal referem-se à sua influência na quantidade e na qualidade do leite materno produzido (29).

Quanto ao conteúdo nutricional do leite, alguns autores relatam mudanças no conteúdo calórico e de macronutrientes (12,54). Todavia, não existe evidência científica suficientemente robusta que comprove esta hipótese (18,29).

Quanto à quantidade de leite produzido, quer os estrogénios, quer a progesterona, podem ter impacto na lactação (28). No entanto, os estrogénios parecem ter maior probabilidade de interferir com o decorrer do normal processo de amamentação (12,29). Ainda assim, no puerpério a progesterona exógena deverá ser evitada. Isso deve-se ao facto de ser necessário que se dê uma descida na concentração de progesterona após o parto para que o estadio II da lactogénese ocorra (83). Caso progesterona exógena seja fornecida à mulher antes de este processo ter ocorrido e estar estabilizado, poderá colocar em causa os níveis hormonais necessários para a lactogénese e comprometer a produção de leite (69,83). A recomendação é para que se espere, pelo menos, entre 4 a 6 semanas após o parto para iniciar contraceção hormonal (28,29).

Outro facto é que nas primeiras semanas após o parto o risco tromboembólico é maior, dado o estado de hipercoagulabilidade em que a mulher se encontra, devido às alterações hormonais. Como a contraceção hormonal pode potenciar o risco de eventos tromboembólicos, recomenda-se aguardar entre 1 a 2 meses antes de a iniciar (21,28,84).

Outra das principais preocupações relativamente à administração destas substâncias na amamentação prende-se com os efeitos a longo prazo que as hormonas exógenas poderão ter no desenvolvimento infantil. No entanto, segundo o conhecimento científico atualmente disponível, as quantidades nas quais os estrogénios e os progestativos são secretados para o leite são reduzidas, não tendo efeitos clinicamente significativos nas crianças (12,29,85).

Em suma, sempre que possível, recomenda-se iniciar um método contraceptivo hormonal apenas após o puerpério, quando o processo de lactação já está bem estabelecido (69,83). Uma pílula apenas com progestativo é preferível a uma pílula combinada (59,85). Caso a mulher não se adapte a essa pílula, poderá iniciar uma pílula combinada de baixa dosagem ou optar por métodos como o implante anticoncepcional (84,85).

6. Tabela-resumo

Tabela 1 - Síntese da classificação de risco atribuída a diversos fármacos representativos de várias classes farmacológicas (2,10,13,18,39,45,68)

	Compatíveis	Possivelmente compatíveis	Possivelmente perigosos	Perigosos
Fármacos que atuam no SNC				
Antidepressivos	Amitriptilina Clomipramina Imipramina Paroxetina Sertralina Venlafaxina	Bupropiom Duloxetina Escitalopram Fluoxetina Maprotilina Milnacipran Mirtazapina Trazodona	Moclobemida	
Hipnóticos e Ansiolíticos	Lorazepam Midazolam Oxazepam	Alprazolam Buspirona Diazepam Lorazepam Zolpidem	Clorazepato Flurazepam	
Antipsicóticos	Olanzapina Quetiapina Risperidona Ziprasidona	Aripiprazol Clozapina Haloperidol Paliperidona	Lítio	
Analgésicos e anti-inflamatórios				
Analgésicos e antipiréticos	Celecoxib Ibuprofeno Paracetamol	AAS Diclofenac Indometacina Naproxeno	Metamizol	
Opioides	Alfentanilo Buprenorfina	Hidromorfona Morfina Tapentadol Tramadol	Codeína Petidina	
Corticosteroides	Metilprednisolona Prednisolona	Budesonida Dexametasona Fluticasona Hidrocortisona		
Relaxantes musculares	Baclofeno	Ciclobenzaprina	Tiocolquicosido Tizanidina	
Anti-histamínicos	Cetirizina Desloratadina Hidroxizina Levocetirizina Loratadina	Azelastina Bronfeniramina Clorfeniramina Dimenidrinato	Clemastina	
Anti-infecciosos				
Antibióticos	Amoxicilina Amoxicilina + Ácido clavulânico Ampicilina Azitromicina Bacitracina Cefotaxima Cefoxitina Ceftazidima Ceftriaxona	Ciprofloxacina Doxiciclina Eritromicina Fosfomicina Linezolid Meropenem Minociclina Norfloxacina Rifaximina	Cloranfenicol	

	Cefuroxima Clarithromicina Clindamicina Gentamicina Metronidazol Nitrofurantoína Ofloxacina Penicilina G Piperacilina + Tazobactam Vancomicina	Sulfametoxazol+ Trimetoprim Levofloxacina		
Antifúngicos	Clotrimazol Fluconazol Itraconazol Miconazol Nistatina Terbinafina	Anfotericina B Caspofungina Micafungina Posaconazol Voriconazol		
Antivirais	Aciclovir Lamivudina Oseltamivir Valaciclovir	Ganciclovir Tenofovir Valganciclovir		
Anti-helmínticos	Albendazol	Ivermectina Mebendazol Pirantel		
Tuberculostáticos	Rifampicina	Etambutol Isoniazida Pirazinamida		
Antimaláricos	Cloroquina Hidroxicloroquina	Primaquina	Pirimetamina	
Fármacos cardiovasculares				
Antiarrítmicos	Adenosina Propafenona	Flecainida		Amiodarona
Antidislipídemicos	Colestiramina	Ezetimiba Fenofibrato Gemfibrozil	Atorvastatina Pravastatina Rosuvastatina Sinvastatina	
Diuréticos	Acetazolamida Espironolactona Hidroclorotiazida	Amilorida Eplerenona Furosemida Indapamida Triamtereno	Clorotalidona	
Anti-hipertensores	Captopril Enalapril Hidroclorotiazida Labetalol Metildopa Metoprolol Nifedipina Nimodipina Propranolol	Amlodipina Bisoprolol Candesartan Carvedilol Furosemida Irbesartan Lisinopril Losartan Nebivolol Olmesartan Ramipril Valsartan	Atenolol Telmisartan	
Fármacos hematológicos				
Anticoagulantes	Dalteparina Heparina Varfarina	Apixabano Dabigatrano Edoxabano Enoxaparina Fondaparinux Rivaroxabano		
Antiagregantes plaquetários		AAS Clopidogrel	Anagrelida	

Fármacos para o trato digestivo				
Antiácidos e antissecretores ácidos	Cimetidina Esomeprazol Lansoprazol Omeprazol Pantoprazol Sucralfato	Rabeprazol		
Antieméticos e gastrocinéticos	Metoclopramida Ondansetrom	Cinarizina Domperidona		
Hormonas e antagonistas				
Antidiabéticos	Insulinas Glibenclamida Metformina	Acarbose Alogliptina Dulaglutido Exenatido Gliclazida Linagliptina Liraglutido Nateglinida Pioglitazona Saxagliptina Sitagliptina Vildagliptina	Canagliflozina Dapagliflozina Empagliflozina Ertugliflozina Glimepirida	
Hormonas tiroideias e antagonistas	Levotiroxina Propiltiouracil Sais de iodo (iodeto de potássio) Tiamazol			
Antagonistas hipofisários			Cabergolina	Bromocriptina
Imunossuppressores e antineoplásicos		Ifosfamida Interferon Mercaptopurina	Cetuximab Fluorouracilo Gemcitabina Hidroxicarbamida Imatinib Metotrexato Nilotinib Sunitinib Talidomida	Carboplatina Ciclofosfamida Cisplatina Citarabina Docetaxel Doxorrubicina Etoposido Mitomicina Paclitaxel Vinblastina Vincristina
Fármacos para tratamentos dermatológicos				
Retinoides orais				Isotretinoína
Queratólitos e antipsoriáticos				Acitretina
Outros				
Antissépticos e desinfetantes		Clorhexidina (excepto para aplicação mamária, que está contraindicada)	Iodopovidona	

7. Conclusões

A abordagem farmacoterapêutica em lactantes é um tema extenso e com muitas variáveis. A presente dissertação visou clarificar os aspetos mais importantes acerca do tema, a fim de retirar conclusões que permitam melhorar os cuidados de saúde providenciados a esta população.

É possível inferir que o fármaco ideal, em termos de propriedades farmacocinéticas que se traduzem numa menor excreção para o leite materno, seria o que apresentasse as seguintes características: elevada massa molecular, reduzida lipossolubilidade, elevado grau de ligação às proteínas plasmáticas, forma ionizada, reduzido pKa, $T_{1/2}$ curto, menor biodisponibilidade oral e elevado volume de distribuição. A somar a isto, a via de administração ideal é a local e a dosagem administrada deve ser a mais reduzida possível. Tendo em consideração também o $T_{máx}$ da substância, a lactante deverá evitar amamentar no período de maior concentração plasmática do medicamento, quando se trate de medicamentos com maior potencial de toxicidade.

Foi possível concluir também que a maioria dos autores recomenda a prescrição de fármacos mais conhecidos e mais bem estudados do que fármacos mais recentes de que ainda não se dispõe de tanta informação relativamente à segurança em lactantes.

Da presente dissertação retira-se a conclusão de que a maioria dos medicamentos comumente prescritos na prática clínica são seguros na farmacoterapia em mulheres que amamentam. As taxas de excreção de grande parte dos fármacos são reduzidas e estes não apresentam efeitos iatrogénicos preocupantes para a mãe e para o bebé. Os fármacos que estão contraindicados durante a lactação não deverão ser prescritos em lactantes ou deve ser incitada a suspensão da amamentação. Exemplos de medicamentos sob estas condições são o lítio, a amiodarona, a isotretinoína oral e diversos citostáticos.

Durante a elaboração desta revisão bibliográfica, verificou-se que os ensaios clínicos de que se dispõe sobre o tema são limitados, pois, por norma, as lactantes não estão incluídas na população em estudo. A maioria dos artigos científicos existentes baseia-se apenas em relatos de casos individuais ou pequenas séries de casos, o que dificulta a generalização dos seus resultados. Como perspectiva futura, seria uma mais-valia o recurso generalizado a métodos informatizados que permitam prever e estimar qual o nível de transferência de cada fármaco para o leite materno. Estas técnicas de modelagem farmacocinética, embora já existentes, não são recursos ainda muito explorados e podem vir a revelar-se uma grande ajuda no estudo da segurança dos medicamentos durante a lactação.

No âmbito dos eventuais efeitos secundários que possam ocorrer em lactentes expostos a substâncias administradas à mãe, seria importante fazer um controlo mais rigoroso destas ocorrências, a fim de caracterizar melhor a frequência com que se sucedem e de que tipo de

efeitos se trata. A ferramenta que pode servir este propósito já existe em Portugal e denomina-se “Portal RAM (Reações Adversas a Medicamentos)”. Esta plataforma, desenvolvida pelo Infarmed – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, permite aos utentes e aos profissionais de saúde notificarem a suspeita de RAM, de forma a que seja possível colocar em prática uma farmacovigilância efetiva dos produtos farmacêuticos.

A abordagem da farmacoterapia em mulheres que amamentam deve ser baseada em boas práticas e na melhor evidência científica. O objetivo final deverá ser sempre o de obter os maiores benefícios possíveis, minimizando os riscos, para a díade mãe-filho. Para que isto ocorra, é premente informar devidamente as mulheres e os profissionais de saúde, para que se dissipem as dúvidas existentes em ambos quanto à utilização de fármacos durante o período da amamentação.

Bases de dados *online* como *LactaMed - Drugs and Lactation Database* e *e-lactancia* são projetos de acesso gratuito desenvolvidos por profissionais de saúde com o intuito de partilhar informação cientificamente atualizada sobre a compatibilidade dos medicamentos com a amamentação. A formação médica pré-graduada, ao nível das escolas médicas, poderá ter um papel determinante na divulgação da existência destas ferramentas aos futuros médicos.

Uma das formas através das quais se pode também divulgar informações credíveis acerca desta temática consiste na elaboração e distribuição de folhetos informativos que permitam ao profissional de saúde consultar, de forma rápida, a classificação de risco atribuída aos fármacos mais prescritos, à semelhança do que foi apresentado na Tabela-Resumo presente nesta dissertação. A especialidade de Medicina Geral e Familiar é uma das áreas que poderá retirar maior proveito da existência desse tipo de iniciativas, dado ser a especialidade que contacta com a mulher em todo o seu período de vida, inclusivamente durante a gravidez e pós-parto, e que presta assistência a situações patológicas muito diversificadas.

Criar e divulgar ferramentas que vão ao encontro das necessidades dos intervenientes envolvidos no aconselhamento farmacológico contribuirá em larga escala para prestar cuidados de saúde mais humanos e de melhor qualidade a todas as lactantes.

8. Referências bibliográficas

1. Datta P, Baker T, Hale TW. Balancing the Use of Medications While Maintaining Breastfeeding. *Clin Perinatol*. 2019 Jun;46(2):367–82.
2. Kelsey JJ. Drug Principles in Lactation. Em: Murphy JE, Lee MW, editores. *Pharmacotherapy Self-assessment Program*. American College of Clinical Pharmacy; 2016 Sep;7–31 p. (Women's and Men's Health;vol 3).
3. Verstegen RHJ, Ito S. Drugs in lactation. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019 Jan 20;45(3):522–31.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Saúde da Criança: Aleitamento Materno e Alimentação Complementar. Em: Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. 2nd ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. 184 p. (Cadernos de Atenção Básica;vol 23).
5. Louis-Jacques AF, Stuebe AM. Enabling Breastfeeding to Support Lifelong Health for Mother and Child. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020 Sep;47(3):363–81.
6. Anderson PO, Momper JD. Clinical lactation studies and the role of pharmacokinetic modeling and simulation in predicting drug exposures in breastfed infants. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2020 Aug;47(4):295–304.
7. Anderson PO. Drugs in Lactation. *Pharm Res*. 2018 Feb 6;35(3):45.
8. Sattari M, Serwint JR, Levine DM. Maternal Implications of Breastfeeding: A Review for the Internist. *Am J Med*. 2019 Aug;132(8):912–20.
9. Burkey BW, Holmes AP. Evaluating Medication Use in Pregnancy and Lactation: What Every Pharmacist Should Know. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2013 Jul;18(3):247-58.
10. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Aleitamento Materno. Documento Científico: Uso de medicamentos e outras substâncias pela mulher durante a amamentação. 2017 Aug;4.
11. Pizzol TSD, Moraes CG, Diello MV, Campos PM, Pletsch JT, Giugliani C. Uso de medicamentos antidepressivos na amamentação: avaliação da conformidade das bulas com fontes bibliográficas baseadas em evidências científicas. *Cad Saúde Pública*. 2019;35(2).

12. Schaefer C, Peters P, Miller RK. *Drugs During Pregnancy and Lactation - Treatment Options and Risk Assessment*. 3rd ed. Academic Press; 2015.
13. Chaves RG, Lamounier JA, César CC. Medicamentos e amamentação: atualização e revisão aplicadas à clínica materno-infantil. *Rev Paul Pediatr*. 2007 Sep;25(3):276–88.
14. Newton ER, Hale TW. Drugs in Breast Milk. *Clin Obstet Gynecol*. 2015 Dec;58(4):868–84.
15. Griffin BL, Stone RH, El-Ibiary SY, Westberg S, Shealy K, Forinash A, et al. Guide for Drug Selection During Pregnancy and Lactation: What Pharmacists Need to Know for Current Practice. *Ann Pharmacother*. 2018 Aug;52(8):810–8.
16. ISMP Brasil. Uso Seguro De Medicamentos Na Lactação. *Boletim ISMP*. 2019 Nov;8(9).
17. Hale TW. Drug Therapy and Breastfeeding: Pharmacokinetics, Risk Factors, and Effects on Milk Production. *Neoreviews*. 2004 Apr;5(4):e164–72.
18. Hale TW. *Hale's Medications & Mothers' Milk*. 18th ed. New York: Springer; 2019.
19. Anderson PO, Sauberan JB. Modeling drug passage into human milk. *Clin Pharmacol Ther*. 2016 Jul;100(1):42–52.
20. Lawrence RA, Lawrence RM. *Breastfeeding: A Guide for the medical profession*. 8th ed. Elsevier; 2016.
21. Stanescu AMA, Totan A, Mircescu D, Grajdeanu IV, Serban B, Bratu OG, et al. Contraindications to Breastfeeding - Current Issues at the Border Between Myth and Reality. *Mod Med*. 2019;26(3):105–10.
22. Kokras N, Sotiropoulos MG, Poulogiannopoulou E, Dalla C. Maternal and Infant Pharmacokinetics of Psychotropic Medications During Pregnancy and Lactation. Em: Uguz F, Orsolini L, editores. *Perinatal Psychopharmacology*. Springer; 2019. p. 17–35.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. *Amamentação e uso de medicamentos e outras substâncias*. 2nd ed. 1st reimp. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. 92 p.
24. Anadón A, Martínez-Larrañaga MR, Ares I, Castellano V, Martínez MA. Drugs and Chemical Contaminants in Human Breast Milk. Em: Gupta RC, editor. *Reproductive and Developmental Toxicology*. 2nd ed. Academic Press; 2017. p. 67–98.

25. Rentsch KM. Drug Exposure in Newborns: Effect of Selected Drugs Prescribed to Mothers During Pregnancy and Lactation. *Ther Drug Monit.* 2020 Apr;42(2):255-63.
26. Martin E, Vickers B, Landau R, Reece-Stremtan S. ABM Clinical Protocol #28, Peripartum Analgesia and Anesthesia for the Breastfeeding Mother. *Breastfeed Med.* 2018 Apr;13(3):164-71.
27. Wang J, Johnson T, Sahin L, Tassinari MS, Anderson PO, Baker TE, et al. Evaluation of the Safety of Drugs and Biological Products Used During Lactation: Workshop Summary. *Clin Pharmacol Ther.* 2017 Jun;101(6):736-44.
28. Rowe H, Baker T, Hale TW. Maternal Medication, Drug Use, and Breastfeeding. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2015 Jan;24(1):1-20.
29. Berlin CM Jr. Medications and the Breastfeeding Mother. Em: Mattison DR, editor. *Clinical Pharmacology During Pregnancy.* Academic Press; 2013. p. 41-53.
30. Grant E, Golightly P. Safe use of medications in breastfeeding mothers. *Prescriber.* 2010 Oct;21(19):70-3.
31. Berlin CM Jr, van den Anker JN. Safety during breastfeeding: Drugs, foods, environmental chemicals, and maternal infections. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013 Feb;18(1):13-8.
32. Sachs HC; Committee on Drugs. The Transfer of Drugs and Therapeutics Into Human Breast Milk: An Update on Selected Topics. *Pediatrics.* 2013 Sep;132(3):e796-e809.
33. McClatchey AK, Shield A, Cheong LH, Ferguson SL, Cooper GM, Kyle GJ. Why does the need for medication become a barrier to breastfeeding? A narrative review. *Women Birth.* 2018;31(5):362-6.
34. Schultz ML, Kostic M, Kharasch S. A Case of Toxic Breast-feeding?. *Pediatr Emerg Care.* 2019 Jan;35(1):e9-e10.
35. Hale TW, Abbey J, Baker TM. *Lactation Pharmacology.* Jones & Bartlett Learning [internet]. [Citado em 2020 Sep 6]. Disponível em: https://samples.jblearning.com/9781284111163/9781284111163_CH05.pdf.
36. Hale TW. Maternal medications during breastfeeding. *Clin Obstet Gynecol.* 2004 Sep;47(3):696-711.
37. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic Use in Pregnancy and Lactation: What Is

- and Is Not Known About Teratogenic and Toxic Risks. *Obstet Gynecol.* 2006 May;107(5):1120–38.
38. Hale TW, Abbey J. Drug Transfer During Breast-Feeding. Em: Polin RA, Abman SH, Rowitch DH, Benitz WE, Fox WW, editores. *Fetal and Neonatal Physiology*. 5th ed. Elsevier; 2017. p. 239-248.e5.
 39. Raminelli M, Hahn SR. Medicamentos na amamentação: quais as evidências?. *Ciênc Saude Coletiva*. 2019 Feb;24(2):573–87.
 40. Hotham N, Hotham E. Drugs in breastfeeding. *Aust Prescr.* 2015 Oct;38(5):156–9.
 41. Spencer B. Medications and Breastfeeding for Mothers With Chronic Illness. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2015 Jul-Aug;44(4):543–52.
 42. Nice FJ, DeEugenio D, DiMino TA, Freeny IC, Rovnack MB, Gromelski JS. Medications and Breast-Feeding: A Guide for Pharmacists, Pharmacy Technicians, and Other Healthcare Professionals – Part I. *J Pharm Technol.* 2004 Jan-Feb;20(1):17-27.
 43. Reece-Stremtan S, Campos M, Kokajko L. ABM Clinical Protocol #15: Analgesia and Anesthesia for the Breastfeeding Mother, Revised 2017. *Breastfeed Med.* 2017 Nov;12(9):500–6.
 44. Davanzo R, Bua J, Paloni G, Facchina G. Breastfeeding and migraine drugs. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014 Nov;70(11):1313–24.
 45. Dogruluk AA. Pharmacologic Management of Common Ailments in Women Who Are Breastfeeding. *J Midwifery Womens Health.* 2019 Nov;64(6):703–12.
 46. Amir LH, Pirotta MV, Raval M. Breastfeeding - Evidence based guidelines for the use of medicines. *Aust Fam Physician.* 2011 Sep;40(9):684–90.
 47. Anderson PO. Choosing Medication Alternatives During Breastfeeding, Avoiding Alternative Facts. *Breastfeed Med.* 2017 Jul-Aug;12(6):328–30.
 48. Tosounidou S, Gordon C. Medications in pregnancy and breastfeeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020 Apr;64:68–76.
 49. World Health Organization, UNICEF. Breastfeeding and Maternal Medication - Recommendations for Drugs in the Eleventh WHO Model List of Essential Drugs. 2002. 35 p.
 50. Anderson PO. Anticoagulants and Breastfeeding. *Breastfeed Med.* 2017 Mar;12(2):77–8.

51. Oliveira MRE, Santos MG, Aude DA, Lima RME., Módolo NSP, Navarro LH. Anestesia materna deve atrasar a amamentação? Revisão sistemática da literatura. *Rev Bras Anesthesiol.* 2019 Mar-Apr;69(2):184–96.
52. Anderson PO. Migraine Drug Therapy during Breastfeeding. *Breastfeed Med.* 2019 Sep;14(7):445–7.
53. Palmer GM, Anderson BJ, Linscott DK, Paech MJ, Allegaert K. Tramadol, breast feeding and safety in the newborn. *Arch Dis Child.* 2018 Dec;103(12):1110–3.
54. Briggs GG, Freeman RK, Towers CV, Forinash AB. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk.* 11th ed. Wolters Kluwer; 2017.
55. Sriraman NK, Melvin K, Meltzer-Brody S. ABM Clinical Protocol #18: Use of Antidepressants in Breastfeeding Mothers. *Breastfeed Med.* 2015 Jul-Aug;10(6):290–9.
56. Gentile S, Fusco ML. Antidepressants During Breastfeeding. Em: Uguz F, Orsolini L, editores. *Perinatal Psychopharmacology.* Springer; 2019. p. 99–113.
57. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. The Transfer of Drugs and Other Chemicals Into Human Milk. *Pediatrics.* 2001 Sep;108(3):776–89.
58. Kendall-Tackett K, Hale TW. The Use of Antidepressants in Pregnant and Breastfeeding Women: A Review of Recent Studies. *J Hum Lact.* 2010 May;26(2):187–95.
59. Hale TW. Drug Therapy and Breastfeeding: Antidepressants, Antipsychotics, Antimanics, and Sedatives. *Neoreviews.* 2004 Oct;5(10):e451–6.
60. Pogliani L, Baldelli S, Cattaneo D, Pileri P, Clementi E, Cetin I, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors' passage into human milk of lactating women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Sep;32(18):3020–5.
61. Larsen ER, Damkier P, Pedersen LH, Fenger-Gron J, Mikkelsen RL, Nielsen RE, et al. Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2015;(445):1–28.
62. Schoretsanitis G, Augustin M, Saßmannshausen H, Franz C, Gründer G, Paulzen M. Antidepressants in breast milk; comparative analysis of excretion ratios. *Arch Womens Ment Health.* 2019 Jun;22(3):383–90.
63. Anderson PO. Adverse Drug Reactions. *Breastfeed Med.* 2016 Dec;11(10):501–3.
64. Butler DC, Heller MM, Murase JE. Safety of dermatologic medications in pregnancy

- and lactation: Part II. Lactation. *J Am Acad Dermatol*. 2014 Mar;70(3): 417.e1-10.
65. Anderson PO, Manoguerra AS, Valdés V. A Review of Adverse Reactions in Infants from Medications in Breastmilk. *Clin Pediatr (Phila)*. 2016 Mar;55(3):236–44.
 66. Nice FJ, DeEugenio D, DiMino TA, Freeny IC, Rovnack MB, Gromelski JS. Medications and Breast-Feeding: A Guide for Pharmacists, Pharmacy Technicians, and Other Healthcare Professionals – Part II. *J Pharm Technol*. 2004 Mar;20(2):85–95.
 67. Anderson PO. Treating Diabetes during Breastfeeding. *Breastfeed Med*. 2018 May;13(4):237–9.
 68. Aguayo PS, Muñoz JMGQ, Lesmes BI, León MVC. Endocrinologic diseases management during breastfeeding. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(2):73–9.
 69. Singh M. Breastfeeding and Medication Use in Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020 May;27(6):516-24.
 70. Anderson PO. Treating Hypertension during Breastfeeding. *Breastfeed Med*. 2018 Mar;13(2):95–6.
 71. Malachias MV, Figueiredo CE, Sass N, Antonello IC, Torloni MR, Bortolotto MRF L. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension: Chapter 9 - Arterial Hypertension in pregnancy. *Arq Bras Cardiol*. 2016 Sep; 107(3 Suppl 3):49-52.
 72. Anderson PO. Treating Gastroesophageal Reflux and Heartburn While Breastfeeding. *Breastfeed Med*. 2018 Sep;13(7):463–4.
 73. Payne JL. Psychopharmacology in Pregnancy and Breastfeeding. *Med Clin North Am*. 2019 Jul;103(4):629–50.
 74. Poels EMP, Bijma HH, Galbally M, Bergink V. Lithium during pregnancy and after delivery: a review. *Int J Bipolar Disord*. 2018 Dec 2;6(1):26.
 75. Imaz ML, Torra M, Soy D, García-Esteve L, Martín-Santos R. Clinical Lactation Studies of Lithium: A Systematic Review. *Front Pharmacol*. 2019 Sep 10;10:1005.
 76. Anderson PO. When the Heart Is Not in It: Breastfeeding with Cardiovascular Disease. *Breastfeed Med*. 2019 Mar;14(2):80–2.
 77. Brock EG, Long L. Breast feeding. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2019 Mar 16;29(5):136–40.
 78. Hale TW. Drug Therapy and Breastfeeding: Antibiotics, Analgesics, and Other

- Medications. *Neoreviews*. 2005 May;6(5):e233–40.
79. Anderson PO. Treating Hyperlipidemia During Breastfeeding. *Breastfeed Med*. 2020 Apr;15(4):189–90.
 80. Veiby G, Bjørk M, Engelsen BA, Gilhus NE. Epilepsy and recommendations for breastfeeding. *Seizure*. 2015 May;28:57–65.
 81. Anderson PO. The Pregnancy-Breastfeeding Interface. *Breastfeed Med*. 2017 Jan/Feb;12(1):2–4.
 82. Direcção-Geral da Saúde. Aporte de iodo em mulheres na preconceção, gravidez e amamentação. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde; 2013 Aug.
 83. Berens P, Lobbok M. ABM Clinical Protocol #13: Contraception During Breastfeeding, Revised 2015. *Breastfeed Med*. 2015 Jan-Feb;10(1):3–12.
 84. Buhimschi CS, Weiner CP. Medications in Pregnancy and Lactation: Part. 1. Teratology. *Obstet Gynecol*. 2009 Jan;113(1):166-188.
 85. Hussainy SY, Dermele N. Knowledge, attitudes and practices of health professionals and women towards medication use in breastfeeding: A review. *Int Breastfeed J*. 2011 Aug 26;6:11.

9. Anexo – Autorização para ultrapassagem do limite de palavras da dissertação



FACULDADE
CIÊNCIAS DA SAÚDE

Diana Carina Oliveira Silva <a35670@fcsaude.ubi.pt>

Informação Importante sobre ultrapassagem dos limites estabelecidos para a dissertação

1 mensagem

gem <gab.gem@fcsaude.ubi.pt>

22 de abril de 2021 às 10:19

Para: Diana Carina Oliveira Silva <a35670@fcsaude.ubi.pt>

Caro(a) aluno(a)

na sequência da mensagem que enviou, com informação sobre a necessidade de ultrapassagem do limite de palavras fixado para elaboração da Dissertação informo que, a título excepcional no presente ano letivo, e tendo em conta a proximidade da data de entrega do trabalho, não será aplicada penalização específica sobre este aspecto na secção Documentação da Grelha de Classificação que será utilizada pelo Júri no dia da Prova Pública.

Realço, no entanto, a importância da capacidade de síntese e a delimitação do campo de investigação de um determinado tema, pois será uma situação com a qual poderá vir a ser confrontado no futuro, quer em trabalhos no âmbito da realização do internato médico, quer em Comunicações Científicas em congressos ou até mesmo na realização de Doutoramento.

Melhores cumprimentos

O Diretor de Curso e
Responsável pela UC Dissertação

Miguel Castelo-Branco Sousa

MD PhD