



FARMÁCIA

NAYARA CAIXETA MORAIS

**O USO DE FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS
DURANTE A LACTAÇÃO**

PATOS DE MINAS

2011

NAYARA CAIXETA MORAIS

**O USO DE FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS
DURANTE A LACTAÇÃO**

Artigo apresentado à
Faculdade Patos de Minas
como requisito parcial para a
conclusão do curso de
graduação em Farmácia.

Orientação: Professor Bernardo
Augusto de Freitas Dornelas.

PATOS DE MINAS

2011

**618.63:615.33 MORAIS, Nayara Caixeta
M827u**

**O uso de fármacos antimicrobianos
durante a lactação**

Nayara Caixeta Morais

**Orientador: Profº. Bernardo Augusto de
Freitas Dornelas.**

Patos de Minas: [s.n.], 2011

26 p

Monografia de Graduação

Faculdade Patos de Minas - FPM

Curso de Bacharel em Farmácia

**1. Aleitamento materno – 2. Medicamentos e Lactação
– 3. Uso de Drogas Antimicrobianas Durante a
Amamentação. I.Nayara Caixeta Morais II. Título**

FACULDADE PATOS DE MINAS
NAYARA CAIXETA MORAIS

O USO DE FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS DURANTE A LACTAÇÃO

Artigo aprovado em _____ de _____ de _____ pela comissão
examinadora constituída pelos professores:

Orientador: _____

Profº: Bernardo Augusto de Freitas Dornelas
Faculdade Patos de Minas

Examinador (a): _____

Faculdade Patos de Minas

Examinador (a): _____

Faculdade Patos de Minas

Dedico este trabalho aos meus pais, Jair (*in memoriam*) e Mariana, aos meus irmãos e ao meu filho Luís Gustavo.

Agradeço profundamente a Deus, pela minha vida, aos meus familiares, ao meu orientador Bernardo Augusto de Freitas Dornelas e a todos os meus colegas.

O USO DE FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS DURANTE A LACTAÇÃO

Nayara Caixeta Morais¹

Bernardo Augusto de Freitas Dornelas²

RESUMO

A importância do aleitamento materno tem sido exaustivamente documentada em diversas publicações. O uso de drogas durante a amamentação é um tema de grande importância prática, visto a frequente necessidade do uso de medicamentos durante algum momento da lactação. Diversos estudos comprovam que, dentre os fatores responsáveis pelo abandono precoce da amamentação, encontram-se os problemas relacionados aos riscos de exposição dos lactentes a medicações maternas. Este trabalho visa realizar uma revisão bibliográfica sobre o uso de medicamentos antimicrobianos durante o período de lactação. Foram utilizados artigos nos bancos de dados eletrônicos Scielo, Google Acadêmico e Bireme nos últimos dez anos, utilizando os descritores “aleitamento materno”, “lactação”, “leite humano” e “uso de medicamentos antimicrobianos”. Também foram consultados livros, textos recentes e artigos considerados relevantes para realização dessa revisão. Quanto ao risco de uso na lactação, os fármacos foram classificados em tabelas desde o nível L1 (seguro) até o nível L5 (contra-indicado). Há carência de informações sobre segurança de muitas medicações durante o aleitamento materno. Dentre os fármacos antimicrobianos com informações sobre segurança para uso na lactação, a maior parte é considerada segura e poucos são contra-indicados. O princípio fundamental da prescrição de medicamentos para lactantes baseia-se na avaliação dos riscos e dos benefícios. Para esta prescrição, o conhecimento de características farmacológicas e a consulta a publicações atualizadas sobre o tema são importantes instrumentos na escolha do fármaco. De tal importância, a orientação de profissionais farmacêuticos tranquilizando e explicando a terapia medicamentosa à lactante é de fundamental relevância.

Palavras-Chave: Aleitamento materno. Excreção no leite humano. Lactação.

¹ Aluna do 8º período do Curso de Farmácia da Faculdade Patos de Minas – FPM. E-mail: nayaracaixetamorais@hotmail.com

² Orientador e docente do Curso de Farmácia da FPM. E-mail: bernardofarma@yahoo.com.br

ABSTRACT

The importance of breastfeeding has been extensively documented in various publications. Drug use during breastfeeding is a topic of great practical importance, given the frequent necessity of using drugs sometime during the lactation. Several studies confirm that among the factors responsible for early termination of breastfeeding, there are problems related to risks of infant exposure to maternal medications. This paper aims to review literature on the use of antimicrobial drugs during lactation. We used articles in electronic databases Scielo, Google Scholar and Bireme in the last ten years using the keywords “breastfeeding”, “lactation”, “breast milk” and “use of antimicrobial drugs”. Were also consulted books, recent texts and articles considered relevant for conducting this review. The likelihood of use in lactation, drugs were classified into tables. There is a lack of information on safety of many medications during breastfeeding. Among the antimicrobial drugs with safety information for use during lactation, most are considered safe and few are contraindicated. The fundamental principle of prescription drugs for infants based on assessment of risks and benefits. For this requirement, knowledge of the pharmacology and report on current publications on the subject are important tools in the choice of drug.

Keywords: Breastfeeding. Antimicrobial drugs and breastfeeding. Lactation.

INTRODUÇÃO

Nas últimas seis décadas, o enorme desenvolvimento da indústria farmacêutica, fez com que os medicamentos passassem a conquistar lugar de destaque e hegemônico como alternativos para o alívio de sintomas e a cura das doenças (AMADEI et al, 2011).

Não há como abster que a prescrição de medicamentos é parte complementar do processo de assistência à saúde. Contudo, o uso indiscriminado acarreta consequências negativas importantes, como o aumento de efeitos colaterais ou reações adversas, muitas vezes graves (AMADEI et al, 2011).

Alguns grupos da população são particularmente suscetíveis ao aparecimento destas reações adversas a medicamentos. O uso deles por indivíduos que pertencem a esses grupos como os neonatos e as crianças exige uma cuidadosa monitoração clínica e uma rigorosa avaliação da relação benefício/risco de acordo com a gravidade do quadro, com as reações adversas do medicamento e com o grau de comprometimento do paciente (GOMES, 2000).

A amamentação tem crescido na prática aumentando os benefícios de ordem nutricional, imunológica, afetiva, econômica e social, porém alguns estudos evidenciam que o abandono se encontra entrelaçado com os problemas relacionados aos riscos de exposição medicamentosa do lactente (CHAVES & LAMOUNIER, 2004; CHAVES; LAMOUNIER & CÉSAR, 2009). Neste sentido o aumento da amamentação e do uso de medicamentos, merece uma atenção especial aos possíveis riscos de determinados medicamentos.

Esses riscos se referem à maior preocupação na administração de medicamentos a lactantes e a passagem do princípio ativo, através do leite materno, ao bebê podendo causar efeitos nocivos a ele (AMADEI et al, 2011).

Em consideração a isto, a prescrição medicamentosa para mães em período de amamentação deve ocorrer de forma racional e responsável avaliando a necessidade, eficácia e a relação risco/benefício, haja vista que a maioria dos fármacos pode ser detectada no leite materno.

Em várias ocasiões, durante atendimento às mães lactantes, o prescritor defronta muitas vezes com uma difícil tarefa de decidir sobre condutas a serem seguidas no que se refere à terapêutica medicamentosa, visto que o cuidado a estas pacientes deve ser redobrado (AMADEI et al, 2011). Visando a melhor conduta, o profissional, prescritor, dispensador e aquele que administrará a medicação, deve conhecer os fármacos que podem ser prescritos para tais pacientes, além de sua eficácia e segurança.

A prescrição de medicamentos para mães em lactação baseia-se no princípio fundamental da relação risco e benefício. O conhecimento das características farmacocinéticas (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) e farmacodinâmicas (ação do princípio ativo no organismo) dos medicamentos e sua difusão pelos fluidos corporais, pode-se tornar útil na identificação dos dois princípios fundamentais durante a amamentação (AMADEI et al, 2011).

Na lactação, o melhor é evitar o uso de medicamentos que não possuam dados disponíveis sobre sua segurança. Amadei et al (2011) em seu artigo de revisão, impõe que a administração de medicamentos a lactentes deve ser de modo conservador. A quantidade total do medicamento que o lactente deve receber por dia através do leite materno, deve ser menor do que a que seria como dose terapêutica. Segundo o mesmo autor “deve ser administrado de 30 a 60 minutos após amamentação ou de 3 a 4 horas antes da próxima mamada”. Este intervalo permite a metabolização de muitos fármacos do sangue materno, diminuindo as concentrações presentes no leite. Além disso, drogas com meia-vida longa ou que possuam metabólitos ativos promovem um período de exposição mais prolongado do lactente à droga.

Em estudo feito por Lamounier et al (2002), na cidade de Belo Horizonte (MG) em 4 hospitais da cidade, mediante aplicação de questionários avaliando o uso de medicamentos em puérras, foram observados entre os medicamentos mais utilizados os antiinflamatórios (77,8%), seguidos pelos analgésicos (75,5%) e antibióticos (17,8%). De acordo com o mesmo autor, o uso racional de medicamentos durante o aleitamento materno deve-se a uma avaliação da real necessidade da terapia medicamentosa, se for realmente necessária, optar por um medicamento sabidamente seguro para a criança se possível; preferir à terapia tópica ou local à terapia sistêmica; programar o horário de administração do fármaco à mãe, evitando o pico do medicamento no leite materno durante a amamentação; orientar a mãe sobre possíveis efeitos colaterais no lactente, como agitação, alteração do tônus muscular e do padrão alimentar, distúrbios gastrintestinais e evitar medicamentos de ação prolongada pela maior dificuldade de serem excretadas pela criança.

As drogas usualmente compatíveis com a amamentação comercializadas no Brasil são aproximadamente 1.500 princípios ativos, sendo que a grande maioria carece de estudos no que diz respeito à sua transferência para o leite materno e seu uso durante a lactação (BISSON, 2007). Neste sentido e diante da falta de informação sobre uso na lactação, o proposto trabalho objetiva fazer uma revisão literária a respeito da utilização de antimicrobianos nas mães lactantes que amamentam seus filhos até os 2 (dois) anos de idade, especificando a análise da associação entre o uso de antimicrobiano pela nutriz e desmame precoce; obtenção de conhecimento científico das drogas antimicrobianas disponíveis no mercado em

relação à segurança de utilização pela mãe lactante e o lactente e, contribuir para o crescente conhecimento referente ao uso de medicamentos utilizados na amamentação.

METODOLOGIA

Segundo Lima e Mito (2007) dentre os inúmeros questionamentos, que podem ser realizados ao longo de todo processo de proposição e efetivação de pesquisas – especialmente na área das ciências humanas que se ocupa prioritariamente com pesquisas de natureza qualitativa –, merecem destaques os procedimentos metodológicos.

Um dos procedimentos mais visados pelos investigadores na atualidade é a pesquisa bibliográfica, e de acordo com Lima e Mito (2007) “a pesquisa bibliográfica implica em um conjunto ordenado de procedimentos de busca por soluções, atento ao objeto de estudo, e que, por isso, não pode ser aleatório”.

Este estudo foi construído através do levantamento de dados encontrados na literatura já existente, realizada mediante pesquisa bibliográfica por meio de livros disponíveis no acervo da biblioteca central da Faculdade Patos de Minas – FPM, unidade I, situada na cidade de Patos de Minas (MG), correlacionados ao tema proposto, nas bases de dados Scielo, Google Acadêmico e Bireme onde foram consultados artigos originais e de revisão sobre o tema “Antimicrobianos e Lactação Humana”, revistas de cunho científico e na rede mundial de computadores – Internet, utilizando os descritores “aleitamento materno”, “lactação”, “leite humano” e “uso de medicamentos antimicrobianos” nos últimos dez anos.

1- ALEITAMENTO MATERNO

A amamentação supre todas as necessidades dos primeiros meses de vida para o bebê crescer e se desenvolver sadio.

O leite materno é o alimento completo, adequado e equilibrado contendo todas as vitaminas, minerais, gorduras, açúcares, proteínas apropriadas para o organismo do bebê, além de possuir muitas substâncias nutritivas e de defesa que não se encontram no leite de vaca e em nenhum outro alimento (TAVARES, 2002). Ele é um alimento ideal, não sendo necessário oferecer água ou chá. Está na temperatura certa a qualquer hora, especialmente feito para facilitar a digestão da criança, não existindo leite fraco.

O leite materno confere proteção contra diversas doenças, devido ao fato de conter substâncias protetoras. Ele protege contra diarreia, que pode causar desidratação, desnutrição e morte, pneumonias, infecções de ouvido, alergias e muitas outras doenças (CARVALHO, 2005). Ainda segundo o mesmo autor, dar de mamar ajuda na prevenção de defeitos de oclusão (fechamento) dos dentes, diminui a incidência de cáries e problemas na fala.

Bebês que mamam no peito apresentam melhor crescimento e desenvolvimento (TAVARES, 2002). Alguns trabalhos científicos evidenciam que estas crianças são mais inteligentes.

2- MEDICAMENTOS E LACTAÇÃO

Com o crescente reconhecimento dos benefícios da amamentação, os prescritores e os dispensadores devem pesar, com frequência, os benefícios *versus* os riscos da terapia medicamentosa em nutrizes. Porém muitos profissionais de saúde, em especial os prescritores, talvez por desinformação ou até desinteresse, preferem interromper a amamentação em vez de se esforçarem para compatibilizá-la com a terapêutica materna, mesmo quando informações e referências estão disponíveis em literatura sobre drogas e leite materno (BISSON, 2007). O aconselhamento dos profissionais de saúde é primordial neste sentido.

Pesquisas realizadas com mães que tomam medicamentos na amamentação mostram que a duração do aleitamento é consideravelmente encurtada quando elas estão tomando alguma medicação. Na Tabela 1 são mencionados alguns aspectos práticos para a tomada de decisão pelo profissional

de saúde como, o espaçamento da amamentação em relação à ingestão da medicação, evitando desta forma o pico de concentração no sangue materno, observar sinais clínicos de possíveis efeitos colaterais no lactente, evitar combinações entre fármacos dentre outras informações.

Segundo Carvalho e Tamez (2005), o aleitamento materno continuado durante o uso de medicamento está correlacionado com a postura de aconselhamento tranquilizador fornecido às mulheres por profissionais de saúde.

Tabela 1 – Princípios básicos para uso de fármacos durante a amamentação

Princípios	Considerações
Riscos <i>versus</i> benefícios do fármaco	Avaliar a necessidade da terapia medicamentosa. Nesse caso, a consulta entre o pediatra e o obstetra ou clínico é muito útil. O fármaco prescrito deve ter um benefício reconhecido para a condição na qual está sendo indicado
Experiência com o fármaco	Preferir um fármaco já estudado, sabidamente seguro para a criança e pouco excretado no leite humano. Exemplo: prescrever penicilinas em vez de cloranfenicol
Via de administração	Preferir a terapia tópica ou local à oral e à parenteral, quando possível e indicado
Tempo de ação	Evitar fármacos de ação prolongada pela maior dificuldade de excreção pelo lactente
Horário de administração	Programar o horário de administração do fármaco à mãe a fim de evitar que o pico do medicamento no sangue e no leite materno coincida com o horário da amamentação. Em geral, a exposição do lactente ao fármaco pode ser diminuída, prescrevendo-o para a mãe imediatamente antes ou logo após a mamada. Outra opção é administrar o medicamento antes do maior período de sono da criança
Níveis séricos	Escolher medicamentos que alcancem níveis mínimos no leite
Dosagem sérica	Quando possível, dosar o fármaco na corrente sanguínea do lactente se houver risco para a criança, como nos tratamentos maternos prolongados
Evitar fármacos combinados	Preferir o uso de medicamentos com um só fármaco, evitando combinações
Observar a criança	Orientar a mãe para observar a criança com relação aos possíveis efeitos colaterais
Coletar leite e, se preciso interromper aleitamento	Orientar a mãe para retirar o seu leite com antecedência e estocar em congelador para alimentar o bebê no caso de interrupção temporária da amamentação
Informar aos pais a respeito do fármaco	Os pais devem ser informados em relação à ausência de informações sobre fármaco prescrito para uso durante a amamentação e sobre os riscos de possíveis efeitos colaterais sobre o lactente, principalmente em medicamentos de uso crônico

Fonte: CHAVES; LAMOUNIER & CÉSAR, 2007.

No entanto, maioria dos fármacos administrados às mulheres durante a lactação pode ser detectada no leite materno. Fuchs (2006) nos cita a tragédia da talidomida no início da década de 60 (sessenta), fazendo com que os cuidados em relação ao uso de drogas aumentassem, entre eles na gestação e na lactação.

Observa-se que é frequente o conflito entre informações das bulas dos medicamentos e evidências científicas sobre o uso dos mesmos durante o aleitamento materno (ALMEIDA et al, 2006). Neste sentido, o papel do farmacêutico dentro da equipe multiprofissional de saúde se torna relevante quando se busca alternativas à interrupção do aleitamento quando houver prescrição de medicamentos.

Os fatores que alteram a farmacocinética das drogas variam com alguns dos constituintes do leite e com fatores maternos. Podem influenciar sua concentração no leite materno o grau de ionização, a lipossolubilidade, a ligação com proteínas do plasma e o peso molecular da droga (BISSON, 2007). Fármacos com baixo peso molecular atingem mais facilmente o leite materno que as drogas com peso molecular maior. Os poros das membranas permitem o movimento de moléculas com pesos moleculares menores que 200 (duzentos) daltons. Pequenas moléculas, como o etanol presente em algumas formulações farmacêuticas, atravessam o capilar endotelial materno e a célula alveolar por difusão passiva.

Fármacos que são bases fracas tendem a estar menos ionizados no plasma ($\text{pH} = 7,4$) e a permanecer na forma ionizada no compartimento lácteo ($\text{pH} = 7,1$), favorecendo a sua concentração no leite materno (BISSON, 2007). Fármacos com baixa afinidade com proteínas plasmáticas também apresentam facilidade para atingir o compartimento lácteo, enquanto fármacos lipossolúveis, por exemplo, as sulfonamidas e cloranfenicol, concentram-se mais no leite maduro e atravessam com maior dinamismo a barreira celular lipoproteica, atingindo mais facilmente o compartimento lácteo (BISSON, 2007).

Conhecer as concentrações plasmáticas de um fármaco é importante, pois o pico na mãe coincide com o pico no leite materno, sendo menor neste. Assim, saber quando ocorre o pico sérico de um medicamento é útil para adequar o horário de administração da droga e os horários da amamentação da criança.

A biodisponibilidade oral é de grande importância na avaliação do risco ao lactente. De acordo com Bisson (2007), as drogas com baixa biodisponibilidade são pouco absorvidas pelo lactente, e ideais para o uso durante a lactação.

A idade da criança deve ser considerada ao se avaliar os possíveis efeitos de uma droga utilizada pela mãe que amamenta. Neste sentido, crianças que mamam mais vezes ao dia ou com mais frequência podem ser expostas às drogas utilizadas pela mãe. Sob esta óptica, crianças pré-termo podem acumular drogas no organismo devido à imaturidade de órgãos metabolizadores e excretadores.

A razão leite/plasma foi frequentemente usada para estimar a quantidade de droga transferida para o leite. É a razão entre as concentrações da droga no plasma e no leite ultrafiltrado em estado de equilíbrio (BISSON, 2007). No entanto, segundo Carvalho e Tamez (2005), esta taxa apresenta desvantagens que a tornam insignificante como uma medida da segurança do medicamento durante a amamentação.

No intuito de orientar os prescritores sobre o uso de medicamentos na lactação, a *American Academy of Pediatrics* - AAP (2001) tem publicado consensos sobre a transferência de drogas para o leite humano, elaborando uma classificação de drogas, conforme descrito a seguir:

- drogas citotóxicas que podem interferir no metabolismo celular do lactente;
- drogas de abuso com efeitos adversos descritos no lactente;
- compostos radioativos que requerem a suspensão temporária da amamentação;
- drogas com efeitos desconhecidos, mas que requerem preocupação;
- drogas com efeitos significativos em alguns lactentes e que devem ser usadas com cautela;
- drogas compatíveis com a amamentação.

3- USO DE DROGAS ANTIMICROBIANAS DURANTE A AMAMENTAÇÃO

Segundo Hale (2006), baseado na excreção dos fármacos no leite materno e seu potencial teratogênico, estes podem ser classificados para uso

durante a amamentação em categorias de risco desde o nível 1 (L1), os quais são os mais seguros na amamentação, até o de nível 5 (L5), sendo contra-indicados. Os níveis 2 (L2), 3 (L3) e 4 (L4) são considerados, respectivamente, seguros, moderadamente seguros e possivelmente perigosos. Para fins práticos, os fármacos de níveis 1 e 2 são apresentados conjuntamente na Tabela 2 e os demais nas Tabelas 3 e 4. Não foram relatados na literatura pesquisada, fármacos antimicrobianos contra-indicados para uso durante a lactação, correspondente ao nível 5.

Tabela 2 – Fármacos antimicrobianos seguros para uso durante a lactação

Classes farmacológicas	Fármacos
Antiparasitários	Permetrina, praziquantel
Antibióticos	Amicacina, amoxicilina, ampicilina, clavulanato de potássio, azitromicina, aztreonam, carbenicilina, cefalosporinas, claritromicina, clindamicina, clotrimazol, cloxacilina, dicloxacilina, eritromicina, ertapenem, estreptomicina, etambutol, floxacilina, furazolidona, gentamicina, imipenem, kanamicina, lincomicina, loracarbef, metronidazol, minociclina, moxifloxacina, mupirocina, nafcilin, nitrofurantoína, ofloxacina, penicilina G, piperacilina, polimixina B, rifampicina, sulfisoxazol, ticarcilina, tetraciclina, trimetoprim, vancomicina
Antivirais	Aciclovir, foscarnet, lamivudina, valaciclovir
Antifúngicos	Cetoconazol, clotrimazol, fluconazol, griseofulvina, itraconazol, miconazol, nistatina, terbinafina, tinidazol
Antimaláricos	Hidroxiquina, cloroquina, mefloquina, quinina

Fonte: CHAVES; LAMOUNIER & CÉSAR, 2007.

Os efeitos sistêmicos de alguns aminoglicosídeos representados na Tabela 2, como a amicacina, gentamicina e estreptomicina, são considerados seguros para uso durante a lactação. No caso da tobramicina e netilmicina são pouco prováveis que causem efeitos nos lactentes, por causa das pequenas quantidades no leite e da má absorção oral, entretanto, são classificados de acordo com Chaves; Lamounier e Cesar (2007) em moderadamente seguros (Tabela 3) na amamentação, devendo ter cautela e ser observadas rupturas da flora gastrointestinal, como a diarreia e a monilíase.

As drogas antifúngicas entre elas a anfotericina B (Tabela 3) e a nistatina (Tabela 2) quase não são absorvidas por via oral, sendo que a última é frequentemente usada por via oral para tratar a monilíase em lactentes, portanto, ambas são seguras para uso por mães nutrizes, inclusive a aplicação tópica nos mamilos. Os antifúngicos do tipo azol variam em suas biodisponibilidades orais e no potencial de hepatotoxicidade, porém muitos azóis mais modernos usados nas preparações vaginais não foram estudados depois de sua administração. O clotrimazol (Tabela 2) apresenta biodisponibilidade oral ruim e também foi utilizado por via oral nos lactentes com monilíase, por vezes bem sucedido depois da falha da nistatina (Tabela 2). O miconazol, considerado seguro, apresenta eficácia e segurança semelhantes ao clotrimazol. Estes dois imidazóis são preferidos para a aplicação tópica ou vaginal durante o aleitamento. As quantidades de fluconazol (Tabela 2) no leite são muito menores que a dosagem prescrita para lactentes e pode ser utilizado para as infecções recorrentes por *Candida*, sendo administrado simultaneamente à mãe e ao lactente.

Tabela 3 – Fármacos antimicrobianos moderadamente seguros para uso durante a lactação

Classes farmacológicas	Fármacos
Antiparasitários	Albendazol, ivermectina, mebendazol, pamoato de pirantel, tiabendazol
Antibióticos	Cefditoren, ciprofloxacina, dalfopristina, daptomicina, diritromicina, doxiciclina, enoxacin, espectinomicina, fosfomicina, gatifloxacina, isoniazida, levofloxacina, linezolida, lomefloxacina, meropenem, oxacilina, netilmicina, norfloxacina, pirazinamida, podofilox, quinupristina, rifaximin, sulfadizina de prata, sulfametoxazol+trimetoprim, sulfassalazina, telitromicina, tobramicina
Antivirais	Interferon beta 1A e 1B, nevirapina, oseltamivir, penciclovir, valganciclovir, zanamivir, zidovudina
Antifúngicos	Anfotericina B, caspofungin, sulconazol, terconazol
Antimaláricos	Atovaquone, proguanil, primaquina

Fonte: CHAVES; LAMOUNIER & CÉSAR, 2007.

Os níveis no leite são baixos de cetoconazol. Apesar de ser descritos na Tabela 2 como seguro para o uso durante a lactação, é melhor que este seja evitado por via oral ou topicamente nos mamilos em mães nutrizes por causa de sua absorção oral, hepatotoxicidade ocasional e pela disponibilidade de alternativas mais

seguras. De acordo com Carvalho e Tamez (2005), os outros antifúngicos do tipo imidazol não foram estudados. A violeta genciana é perigosa (tóxica para as mucosas, carcinogênica e mutagênica nos roedores) e é melhor que seja evitada no lactente e na mãe. Quando for utilizada, ela deve ser aplicada na boca de um lactente bem contido por profissional de saúde.

Tabela 4 – Fármacos antimicrobianos potencialmente perigosos durante a lactação

Classes farmacológicas	Fármacos
Antiparasitários	Pirimetamina, quinacrina
Antibióticos	Ácido nalidíxico, cloranfenicol, dapsona, grepafloxacin, trovafloxacin
Antivirais	Foscarnet, ribavirina
Escabicida e pediculicida	Lindane

Fonte: CHAVES; LAMOUNIER & CÉSAR, 2007.

O mebendazol (antiparasitário) classificado na Tabela 3, não foi detectado no leite da mulher e é mal absorvido por via oral, portanto, é pouco provável que provoque efeitos adversos em um lactente aleitado. Segundo o Ministério da Saúde em seu manual técnico sobre amamentação e uso de drogas de 2010, houve um relato de diminuição da produção de leite, entretanto Carvalho e Tamez (2005) relata que este medicamento não diminui a produção de leite. Apenas uma pequena quantidade de praziquantel (Tabela 2), outro antiparasitário, alcança o aleitamento, sendo considerado compatível na amamentação.

O lindane (Tabela 4) foi excretado no leite até 30 vezes mais que a típica concentração fundamental depois da aplicação tópica materna de uma emulsão a 0,3% diariamente por 3 dias. Com isso o risco potencial de toxicidade ao sistema nervoso central do lactente pode acontecer. Embora eles não tenham sido estudados, os medicamentos alternativos (p. ex., permetrina e peretrinas) são preferidos para mães nutrizas por causa de sua baixa ordem de toxicidade e metabolismo rápido.

O metronidazol e seu metabólito hidróxi são encontrados no plasma de lactentes em aleitamento em concentrações que são de 10-20 % das concentrações plasmáticas maternas. Foram reportados casos esporádicos de regurgitação (possivelmente por sabor ruim) de acordo com Chaves; Lamounier e Cesar (2007),

diarréia e isolamento de espécies de *Candida* em lactentes aleitados, porém muitos lactentes não apresentam reações imediatas. Por causa da carcinogenicidade em animais, da possível mutagenicidade e das concentrações relativamente altas atingidas no plasma do lactente, o metronidazol deve ser evitado nas mães nutrizas, sempre que possível.

Preocupações similares existem para o tinidazol (Tabela 2), embora existam menos dados durante o aleitamento materno. Quando essencial para tratar a tricomoníase, o metronidazol pode ser administrado como uma dose única de 2g, sendo que um método de alimentação alternativo é usado durante as 24 horas seguintes. O tinidazol é preferido para a giardíase, porque uma dose única pode ser empregada. Depois de séries mais longas para infecções por anaeróbios, o aleitamento pode ser retomado em 12-24 h depois da dose final (CARVALHO & TAMEZ, 2005; APP, 2001). A furazolidona é mal absorvida por via oral e pode ser usada quando o lactente tem mais de 1 mês de idade, visto que necessita de um uso criterioso para mães de recém-nascido com poucos dias de vida. Os lactentes mais jovens e aqueles com deficiência de G6PD (glicose-6-fosfato desidrogenase) podem experimentar hemólise.

Os antituberculostáticos penetram no leite em pequenas quantidades devendo ser utilizados com cautela nas nutrizas porque muito desses medicamentos podem provocar lesão hepática. A mãe pode tomar doses únicas diárias de muitos desses medicamentos na hora de dormir e substituir um aleitamento noturno por uma alimentação com fórmulas infantis para minimizar a exposição do lactente. A isoniazida, classificada na Tabela 3 (CHAVES; LAMOUNIER & CESAR, 2007), é excretada dentro do leite em quantidades menores que aquelas administradas para tratar um lactente. De qualquer forma devem-se observar os sinais e sintomas de neurite periférica e hepatite no lactente. As concentrações de pirazinamida (Tabela 3) no leite de uma mulher foram baixas e forneceriam ao lactente menos que uma dosagem terapêutica. Seu uso deve ser criterioso durante a amamentação, de modo a observar icterícia no lactente. A rifampina (Tabela 2) não foi bem estudada, porém as quantidades no leite são pequenas. A ciclosserina segundo Carvalho e Tamez (2005) é excretada em pequenas quantidades, sendo que nenhuma reação adversa foi reportada por estes autores em lactente, ao contrário do Ministério da Saúde, nos alertando que a ciclosserina é excretada para o leite materno em quantidade significativas, 72% da do plasma materno (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2010). O

etambutol (Tabela 2) não foi adequadamente estudado (TAVARES, 2002). A clofazimina é excretada no leite, colorindo-o de rosa claro, reação que deve ser alertada à mãe. Os lactentes recebem aproximadamente 15-30% da dose materna em mg/kg (CHAVES; LAMOUNIER & CESAR, 2007). Os lactentes podem desenvolver a típica coloração cutânea, a qual, a cor da pele retorna ao normal 5 meses após a suspensão da droga. Carvalho e Tamez (2005) descreve que a dapsona provocou hemólise em um lactente de 42 dias aleitado ao seio; os neonatos e os lactentes com deficiência de G6PD são particularmente suscetíveis. A dapsona descrita na Tabela 4 (CHAVES; LAMOUNIER & CESAR, 2007), é excretado no leite materno devido a sua alta lipossolubilidade, baixo peso molecular e elevado volume de distribuição. Os lactentes com mais idade podem tolerar as quantidades de sulfonas excretadas no leite.

Em relação aos antimaláricos, seu emprego deve ser cauteloso durante a terapia diária a longo prazo com cloroquina ou hidroxicloroquina (Tabela 2), porque a importância de pequenas quantidades de medicamentos e metabólitos no leite é incerta e pode ocorrer o acúmulo. Doses profiláticas semanais são provavelmente seguras, porque a quantidade do medicamento no leite é menor que a dose profilática para o lactente. É improvável que as pequenas quantidades de quinina (Tabela 2) no leite causem mal ao lactente, embora possam ocorrer reações alérgicas. A pirimetamina parece ser segura e pode ser excretada no leite em quantidades suficientes para tratar ou proteger lactentes menores de 6 meses se idade contra a malária, no entanto, o aleitamento materno não é um método confiável de administração do medicamento. A mefloquina (Tabela 2) aparece no leite em pequenas quantidades depois de uma dose única, mas Chaves; Lamounier e Cesar (2007) nos reportam que não foi estudada depois da administração semanal repetida para a profilaxia da malária.

Um lactente amamentado receberia aproximadamente 1% da dosagem oral de aciclovir (TAVARES, 2002) descrito na Tabela 2 (antiviral) ajustada para o peso materno. A baixa dosagem no leite e sua má biodisponibilidade oral significam que ele pode ser bem tolerado pelo lactente em aleitamento, mesmo com grandes doses endovenosas. O aciclovir tópico aplicado em pequenas áreas do corpo da mãe longe da mama não deve impor risco ao lactente. O valaciclovir (Tabela 2) transforma-se no corpo da mãe em aciclovir, de modo que a informação sobre o aciclovir também se aplica ao valaciclovir.

As cefalosporinas aparecem em quantidades residuais no leite devido à elevada ligação com proteínas plasmáticas maternas e podem levar a alterações da flora trato gastrointestinal ou à sensibilização alérgica. O aleitamento materno é seguro com agentes de primeira e segunda geração. O risco de reações gastrointestinais (diarréia), vaginais (monilíase) e reações cutâneas (exantemas) podem ser maiores com as cefalosporinas de terceira geração e agentes similares como por exemplo o meropenem, que são mais ativos contra a flora do trato gastrointestinal.

Não se recomenda o aleitamento materno durante o tratamento da mãe com cloranfenicol, descrito por Chaves; Lamounier e Cesar (2007) como fármacos antimicrobianos potencialmente perigosos durante a lactação (Tabela 4). As concentrações no leite não são suficientes para induzir a síndrome do “bebê cinzento”, mas, teoricamente, podem ser suficientes para provocar a rara anemia aplásica idiossincrásica e icterícia. Ocorreram reações adversas nos lactentes, inclusive recusar o peito, dormir durante o aleitamento e vomitar após o mesmo.

A clindamicina (Tabela 2) é excretada de modo variável em pequenas quantidades no leite. Não é certo quais efeitos estas quantidades podem ter sobre a flora do trato gastrointestinal dos lactentes (colite pseudomembranosa), mas um caso único de fezes sanguinolentas em um lactente com flora fecal normal foi reportado durante o uso materno de clindamicina e gentamicina. Como precaução, sugere-se evitar a clindamicina quando possível, mas é aceitável alguns dias de terapia com rigorosa monitoração do lactente (APP, 2001). A clindamicina vaginal comporta menos risco para o lactente que o uso oral ou endovenoso.

Os principais macrolídeos (eritromicina, claritromicina e azitromicina) classificam-se na Tabela 2 como fármacos antimicrobianos seguros para uso durante a lactação. São excretados no leite em quantidades muito menores que uma dosagem típica para lactente e, em geral, são seguros (TAVARES, 2002; CARVALHO & TAMEZ, 2005). Entretanto, um estudo mostrou risco aumentado de estenose hipertrófica de piloro nos lactentes aleitados ao seio cujas mães estavam tomando um antibiótico macrolídeo. Uma recomendação importante é o monitoramento dos lactentes aleitados para icterícia durante a terapia materna.

A nitrofurantoína é excretada no leite em quantidades insignificantes do ponto de vista farmacológico, porém deve-se evitá-la nos lactentes menos de 1 mês de idade e naqueles com deficiência de G6PD.

As penicilinas, medicamentos frequentemente prescritos para tratar infecções nos recém-nascidos e lactentes, aparecem em quantidades residuais no leite, podendo ocasionalmente levar a sensibilização alérgica, reações alérgicas em lactentes previamente sensibilizados ou alteração da flora gastrointestinal, principalmente com os agentes de maior espectro. A menos que o lactente seja alérgico à penicilina, o aleitamento materno é seguro (APP, 2001; CARVALHO & TAMEZ, 2005). Deve-se observar os lactentes em relação à diarreia, exantemas e monilíase.

A classe das quinolonas não são habitualmente recomendadas em pacientes pediátricos devido ao risco em potencial de afetar o desenvolvimento da cartilagem de crescimento. Porém, estudos e revisões recentes têm assinalado a segurança das quinolonas na faixa etária pediátrica. A dose excretada no leite materno é muito baixa para causar artropatia (CARVALHO & TAMEZ, 2005). A ciprofloxacina, a floxacina, o ácido nalidíxico, a ofloxacina e a pefloxacina foram detectadas no leite (CARVALHO & TAMEZ, 2005). A ciprofloxacina, classificada como moderadamente segura (Tabela 3), aparentemente provocou colite pseudomembranosa em um lactente através da exposição pelo leite materno, e o ácido nalidíxico, potencialmente perigoso durante a lactação (Tabela 4), provocou anemia hemolítica em um neonato aleitado. É melhor que se evitem muitas fluroquinolonas durante o aleitamento. Já a norfloxacina (Tabela 3) Carvalho e Tamez (2005) cita que foi indetectável no leite depois de uma dose de 200 mg, sendo que pode ser aceitável para o tratamento materno em UTI por causa da sua baixa excreção no leite e pela má biodisponibilidade oral.

As sulfonamidas podem provocar hemólise em lactentes G6PD-deficientes, recomendando uso criterioso no recém-nascido pré-termo no primeiro mês de vida, sendo que foram feitos relatos de exantema, hematúria recorrente e toxicidade multissistêmica em lactentes expostos às antigas sulfonamidas no leite materno. Se possível deve-se preferir as sulfonamidas de ação curta e intermediária. Teoricamente, as sulfonamidas podem aumentar o risco de *kernicterus* em neonatos, por interferirem na ligação da bilirrubina com a albumina.

O sulfametoxazol com trimetoprima (Tabela 3) durante a amamentação deve ter seu uso avaliado, visto que é compatível com a amamentação em crianças nascidas a termo e maiores de um mês de vida. Porém seu uso deve ser evitado em neonatos com hiperbilirubinemia, crianças menores de um mês de vida, prematuras

ou deficientes em G6PD observando ainda hemólise e icterícia no lactente. A trimetoprima é excretada dentro do leite em quantidades que não são perigosas. O sulfisoxazol (Tabela 2) de uso compatível com a amamentação, pode ser utilizado por mães de lactentes a termo saudáveis, maiores de 2 meses de idade. É considerada a melhor opção entre as sulfonamidas pela reduzida transferência para o leite materno, menos de 1% do fármaco é excretado no leite, o que, possivelmente, é insuficiente para produzir reações em recém-nascidos normais.

Não se tem relato de coloração dos dentes a partir de uma tetraciclina no leite materno, porque atingem baixos níveis neste. No entanto, segundo Del Fiol e Minali (2006) ainda que não seja contra-indicadas para o uso durante a amamentação, o uso de tetraciclina geralmente não é recomendável. A Academia Americana de Pediatria considera o uso de tetraciclina segura na amamentação quando utilizadas por até três semanas. O cálcio do leite aparentemente inibe a absorção de pequenas quantidades de tetraciclina no leite. A absorção e as concentrações plasmáticas no lactente não foram reportadas com outras tetraciclina, mas Chaves; Lamounier e Cesar, (2007) refere-se que os lactentes apenas receberiam alguns miligramas por dia de doxiciclina considerada moderadamente segura (Tabela 3), haja visto que possui uma meia-vida longa ou minociclina (Tabela 2) com as dosagens maternas usuais. A minociclina provoca o escurecimento do leite o qual deve ser alertado para a lactante. Embora outros medicamentos sejam preferidos para muitas infecções, de acordo com Carvalho e Tamez (2005) as tetraciclina podem ser usadas por um curto intervalo de tempo (7-14 dias), evitando séries prolongadas ou repetidas durante o aleitamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com o crescente reconhecimento dos benefícios da amamentação, o prescritor e o farmacêutico devem pesar, com frequência, os benefícios *versus* os riscos da terapia medicamentosa em nutrízes. O aleitamento materno continuado durante o uso de medicamento correlaciona-se com a postura de aconselhamento

tranquilizador fornecido às mulheres por profissionais de saúde. O aconselhamento da mãe lactante por profissionais de saúde é primordial neste sentido.

A pesquisa bibliográfica apontou que as mães que tomam medicamentos durante a amamentação encurtam consideravelmente a duração do aleitamento. A idade do lactente tem sido apontada com uma das mais importantes variáveis a ser considerada no momento de determinar a segurança do fármaco para o uso durante a lactação.

No entanto, este artigo de revisão não esgota todas as fontes de informações, sugerindo mais estudos para aumentar o grau de informações disponíveis para profissionais de saúde e estudantes afins.

REFERÊNCIAS

ALMEIDA, José Luiz J.; KUBO, Fabiana; SILVA, Clovis Artur A.; ISSLER, Hugo. Uso de antiinflamatórios não-hormonais durante a amamentação: quais podem ser utilizados? **Revista Paulista de Pediatria**. São Paulo, v. 24, n. 2, p. 171 – 179, 2006.

AMADEI, Susana Ungaro; CARMO, Elaine Dias do; PEREIRA, Andresa Costa; SILVEIRA, Vanessa Ávila Sarmiento; ROCHA, Rosilene Fernandes da. Prescrição medicamentosa no tratamento odontológico de grávidas e lactantes. **Revista Gaúcha de Odontologia**. Porto Alegre, v. 59, supl. 0, p. 31 – 37, jan/jun. 2011.

AAP (American Academy of Pediatrics). Working Group on Breast-feeding: The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*, v. 108, 2001, p. 789-876.

BISSON, Marcelo Polacow. **Farmácia Clínica e Atenção Farmacêutica**. Ed. 2^o. Barueri, São Paulo: Manoli, 2007, p. 371.

CARVALHO, Marcus Renato de; TAMEZ Raquel N. **Amamentação: bases científicas**. Ed. 2. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005, p. 429.

CHAVES, Roberto G.; LAMOUNIER, Joel A. Uso de medicamentos durante a lactação. **Jornal de Pediatria**. Rio de Janeiro, v. 80, n. 5 (supl.), p. 189 – 198, 2004.

CHAVES, Roberto G.; LAMOUNIER, Joel A.; CÉSAR, Cibele C. Automedicação em nutrizes e sua influência sobre a duração do aleitamento materno. **Jornal de Pediatria**. Rio de Janeiro, v. 85, n. 2, 2009, p. 129 – 134.

CHAVES, Roberto Gomes; LAMOUNIER, Joel Alves; CÉSAR, Cibeli Comini. Medicamentos e Amamentação: atualização e revisão aplicadas à clínica materno-infantil. **Revista Paulista de Pediatria**, Itaúna, v. 25, n. 3, p. 276-288, 2007.

DEL FIOL, Fernando de Sá; MINALI, Bruna Larizzatti. **Uso de antibióticos durante a amamentação**. Sorocaba: Universidade de Sorocaba, 2006.

FUCHS, Flávio Danni. **Farmacologia Clínica: fundamentos da terapêutica racional**. Ed. 3^o. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, p. 1074.

GOMES, Maria José Vasconcelos de Magalhães. **Ciências Farmacêuticas: uma abordagem em farmácia hospitalar**. São Paulo: Atheneu, 2000, p. 559.

HALE, Thomas. **Medications and mothers' milk**. Amarillo: Pharmasoft Publ, 12^a ed., 2006.

LAMOUNIER, J. A.; CABRAL, C. M.; OLIVEIRA, B. C.; OLIVEIRA, A. B.; OLIVEIRA JÚNIOR, A. M.; SILVA, A. P. A. O uso de medicamentos em púrpuras interfere nas recomendações quanto ao aleitamento materno? **Jornal de Pediatria**. Rio de Janeiro, v. 78, n. 1, p. 57 – 61, 2002.

LIMA, Telma Cristiane Sasso de; MIOTO, Regina Célia Tamasso. Procedimentos metodológicos na construção do conhecimento científico: a pesquisa bibliográfica. **Revista Katálysis**, Florianópolis, v. 10, p. 37-45, 2007.

MISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria e Atenção a Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. **Amamentação e Uso de Medicamentos e Outras Substâncias**. 2. ed, Brasília, 2010. 92 p.

TAVARES, W. **Manual de antimicrobianos e quimioterápicos antinfeciosos**. 3ª ed., São Paulo, 2002.