

USO SEGURO DE MEDICAMENTOS NA LACTAÇÃO

ISSN: 2317-2312 | VOLUME 8 | NÚMERO 9 | NOVEMBRO 2019



BOLETIM **ismp** Instituto para Práticas
Brasil Seguras no Uso
de Medicamentos

Conheça e fique por dentro. Ótima leitura!

USO SEGURO DE MEDICAMENTOS NA LACTAÇÃO

A Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou, em 2017, o 3º Desafio Global de Segurança do Paciente com o tema “Medicação sem Danos” (em inglês, “*Medication without harm*”) em reconhecimento ao alto risco de danos associado ao uso de medicamentos (**Leia sobre o 3º Desafio Global de Segurança do Paciente**)¹⁻³. As ações propostas no Desafio foram organizadas em três áreas prioritárias (polifarmácia, transição do cuidado e situações de alto risco) e quatro domínios de trabalho (pacientes, medicamentos, profissionais da saúde e sistemas e práticas de medicação)¹⁻³.

Desde o lançamento do Desafio, o Boletim ISMP Brasil tem privilegiado a abordagem de temas relacionados aos domínios de trabalho e áreas prioritárias estabelecidas pela OMS, visando contribuir para o alcance da meta proposta. Neste boletim, serão apresentadas estratégias para o engajamento de lactantes e profissionais de saúde na promoção do uso seguro de medicamentos nessa importante etapa materno-infantil, contemplando o domínio de trabalho “**paciente**” e a área prioritária “**situações de alto risco**”.

As situações de alto risco são aquelas nas quais os pacientes estão mais vulneráveis à ocorrência de dano, destacando-se cuidados em cenários hospitalares, uso de grupos específicos de medicamentos e extremos etários⁴⁻⁸. A infância, por sua vez,

representa um extremo etário que pode ser afetado pelos cuidados providos durante a gestação e a amamentação. Os riscos do uso de medicamentos na gestação são amplamente discutidos, uma vez que a ocorrência de efeitos teratogênicos decorrentes do uso da talidomida em gestantes foi um marco determinante na criação do sistema mundial de farmacovigilância^{7,9}. Porém, os riscos envolvidos durante a gestação são, frequentemente, estendidos incorretamente para o período da amamentação. Isso se deve ao desconhecimento sobre a segurança no uso de medicamentos durante esse período pelos profissionais de saúde, embora se estime que mais da metade das mulheres em todo o mundo utilize pelo menos um medicamento no período pós-parto, e, portanto, também durante o aleitamento¹⁰⁻¹⁵.

A maioria dos medicamentos pode ser usada com segurança na lactação, mas o desconhecimento acerca disso torna a **omissão da prescrição** de medicamentos necessários para a nutriz um dos principais erros de medicação nesse contexto. Destaca-se a depressão pós-parto, que atinge de 8 a 26% das mães em diferentes locais do mundo, e, muitas vezes, acaba não sendo tratada pelo receio do uso de antidepressivos durante a amamentação^{16,17}. Muitos medicamentos dessa classe são seguros para uso na amamentação e o risco do não-tratamento sobrepõe-se ao risco do uso, tanto para a mulher quanto para a criança¹⁶. Protocolos específicos para

A elaboração deste Boletim foi coordenada pelo ISMP Brasil, com financiamento do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, por meio da Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS).

Editora chefe: Tânia Azevedo Anacleto

Editores Científicos: Mariana Martins Gonzaga do Nascimento, Mário Borges Rosa

Autores: Bruna Gomes Malagoli, Mariana Martins Gonzaga do Nascimento, Adriano Max Moreira Reis

Colaboradores: Caryne Margotto Bertollo, Raíssa Carolina Fonseca Cândido

Revisores: Caryne Margotto Bertollo, Francisco Alves Farias Filho, Maria Auxiliadora Parreiras Martins, Marinei Campos Ricieri, Raíssa Carolina Fonseca Cândido, Tânia Azevedo Anacleto

Copyright 2019. ISMP Brasil – Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução deste boletim por quaisquer meios ou processos existentes, especialmente programas de computador, internet, material gráfico, impressão, microfilmagem, fotografia, bem como a inclusão dos artigos em qualquer outro material que não seja do ISMP Brasil sem a prévia autorização dos editores, por escrito.

Av. do Contorno, 9215 - sl 502 - Prado - CEP 30110-063 - Belo Horizonte - Minas Gerais | Tel.: 55 31 3016-3613 | www.ismp-brasil.org | E-mail: ismp@ismp-brasil.org

o uso seguro de antidepressivos em nutrizes, bem como para outros medicamentos cuja prescrição é frequentemente omitida (ex.: contraceptivos e analgésicos), e alternativas não farmacológicas, podem ser encontrados no sítio eletrônico da *Academy of Breastfeeding Medicine*¹⁸.

Por outro lado, o uso de **medicamentos considerados**

inadequados nesse período deve ser restrito e, sempre que possível, deve-se realizar a substituição por alternativas mais seguras. Tal **substituição** tem como objetivo evitar a interrupção precoce do aleitamento materno que, sabidamente, possui inúmeros **benefícios***, ultrapassando a dupla mãe/bebê e alcançando toda a sociedade^{5,6,15,19}.

*POR QUE AMAMENTAR?

BENEFÍCIOS DO ALEITAMENTO MATERNO

PARA A CRIANÇA: recebe um alimento completo e balanceado, de composição adaptável às suas necessidades nutricionais; rico em substâncias imunoativas, reduz os riscos de infecções, alergias, alguns tipos de câncer, obesidade, hipertensão, diabetes, hipercolesterolemia, entre outras doenças; promove o desenvolvimento cognitivo e emocional; favorece o desenvolvimento orofacial.

PARA A MÃE: previne a anemia e a depressão pós-parto; facilita o desenvolvimento do vínculo entre mãe e bebê; promove proteção contra alguns tipos de câncer, osteoporose, diabetes, entre outras doenças; acelera a perda de peso pós-parto.

PARA A SOCIEDADE: método sustentável que promove a redução da mortalidade infantil e dos gastos relacionados ao processo saúde-doença.

A ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE RECOMENDA O ALEITAMENTO MATERNO EXCLUSIVO ATÉ OS 6 MESES DE VIDA DA CRIANÇA E A MANUTENÇÃO DA AMAMENTAÇÃO ATÉ OS 2 ANOS OU MAIS.

É UMA RESPONSABILIDADE SOCIAL QUE OS PROFISSIONAIS DE SAÚDE SEJAM PROMOTORES DO ALEITAMENTO MATERNO.

Referências bibliográficas: 5,6,15,19



O uso de medicamentos é um dos principais fatores que fazem com que as mulheres interrompam a amamentação precocemente, seja pelo receio de causar algum dano à criança, pelo acesso a informações muitas vezes inadequadas, ou mesmo por orientações incorretas de profissionais de saúde^{15,20,21}. Porém, considerando os dados disponíveis na literatura, a grande maioria dos fármacos

é compatível com a amamentação e não deveria ser motivo para o desmame precoce⁴. Dessa forma, qualquer orientação profissional para que uma nutriz interrompa a amamentação deverá ter como base o risco-benefício dessa decisão, sendo necessário conhecer os fatores envolvidos na eliminação de fármacos pelo leite materno e os riscos da exposição da criança.

FATORES ENVOLVIDOS NO USO SEGURO DE MEDICAMENTOS DURANTE A LACTAÇÃO

Os fármacos passam para o leite materno?

Essa é a primeira pergunta a ser feita para avaliar o uso de medicamentos na lactação. A grande maioria dos fármacos passa entre e através das células da mama com o objetivo de estabelecer um equilíbrio entre sua concentração no plasma materno e o leite acumulado nas mamas, mas, o mais importante é saber se a quantidade de fármaco que passa para o leite é considerável ou não^{9,22}.

Nos primeiros dias pós-parto, essa passagem de fármacos para o leite, incluindo moléculas grandes como anticorpos monoclonais, é mais intensa devido ao tamanho reduzido das células alveolares (unidades secretoras de leite da glândula mamária) e dos espaços aumentados entre elas^{2,11,22}. Já na primeira semana pós-parto, com o aumento dos níveis de prolactina, as células alveolares aumentam de tamanho, reduzindo o espaço entre elas. Assim, a passagem de fármacos para o leite nesse período ocorre somente por via transmembrana, o que minimiza a quantidade de fármaco que alcança o leite, limitando-se a substâncias com menor peso molecular e mais lipofílicas^{5,22,23}. Quadros de mastite, independente da fase pós-parto em que ocorram, também podem aumentar a passagem de fármacos para o leite, uma vez que, usualmente, cursam com aumento da vascularização mamária²². Como resultado, a grande maioria dos fármacos alcança o leite, mas com redução progressiva na transferência com o tempo de amamentação. O que nos leva à segunda pergunta.

Quantidade significativa do fármaco passa para o leite materno?

Mesmo durante os primeiros dias do pós-parto (período de produção do colostro), apesar da passagem dos fármacos ser maior, a quantidade de leite produzida e ingerida é muito pequena (30 a 100 mL/dia). Isso faz com que a dose efetivamente transferida de um medicamento de uso materno para a criança seja bastante reduzida nessa fase^{22,23}. Com o passar do tempo de amamentação, a concentração do fármaco tende a diminuir e, geralmente, são encontradas quantidades mínimas no leite.

O fármaco presente no leite pode ser absorvido pela criança?

Mesmo que o fármaco atinja o leite materno, devemos considerar se ocorrerá absorção significativa no trato gastrointestinal da criança. Fármacos com baixa biodisponibilidade oral, geralmente, serão pouco absorvidos pela criança. Entretanto, independente da absorção gastrointestinal, alguns fármacos podem causar efeitos adversos gastrointestinais na criança, como cólicas, desconforto abdominal, diarreias e vômitos⁶.

Todas essas questões são influenciadas diretamente pela dose total usada pela nutriz e a quantidade de fármaco presente no plasma materno, que é o principal fator preditivo da exposição da criança àquela substância. Portanto, esse e outros fatores devem ser avaliados pela equipe de saúde para garantir o uso seguro de medicamentos durante a lactação, conforme destacado no **QUADRO 1**.

QUADRO 1 - FATORES QUE INFLUENCIAM NO USO SEGURO DE MEDICAMENTOS DURANTE A LACTAÇÃO E SUAS CONSEQUÊNCIAS FARMACOCINÉTICAS E CLÍNICAS

FATORES	CONSEQUÊNCIAS FARMACOCINÉTICAS E CLÍNICAS
Concentração do fármaco no plasma materno	<ul style="list-style-type: none">• Para quase todos os fármacos, quanto maior a concentração da substância no plasma materno, maior será também sua concentração no leite. Como esse equilíbrio é bidirecional, quando o fármaco é metabolizado e sua concentração diminui no plasma materno, ocorre sua eliminação do leite para o plasma, reduzindo seus níveis no leite materno.• Priorizar medicamentos de uso tópico ou local, com baixa absorção sistêmica, e, conseqüentemente, menor concentração no leite materno.• Priorizar a amamentação em horário logo antes da próxima administração do medicamento, quando a concentração plasmática do fármaco, em geral, é menor, e, conseqüentemente, sua concentração no leite também (obs.: não se aplica a substâncias com meia-vida elevada).
Meia-vida	<ul style="list-style-type: none">• Quanto menor a meia-vida do fármaco (tempo decorrido para que sua concentração plasmática reduza pela metade – $t^{1/2}$), menor será o tempo em que o fármaco estará disponível no plasma materno para alcançar o leite.• Preferir o uso de medicamentos com menor meia-vida.
Peso molecular	<ul style="list-style-type: none">• Moléculas com baixo peso apresentam maior taxa de transferência para o leite materno.• Fármacos de natureza proteica, com elevados pesos moleculares, normalmente são pouco eliminados no leite materno (ex.: heparina, interferons).
Grau de ionização (pKa)	<ul style="list-style-type: none">• O equilíbrio de concentração de um fármaco entre o plasma materno e o leite é bidirecional, e o leite humano tem um pH em torno de 7,2 (mais baixo que o plasma); logo, fármacos com alto pKa (bases fracas) são frequentemente capturados no leite materno por sofrerem ionização.• Fármacos que são bases fracas alcançam maiores concentrações no leite materno (ex.: agentes betabloqueadores, anfetaminas, benzodiazepínicos e codeína).

Referências bibliográficas: 5, 8, 9, 22-26

QUADRO 1 - FATORES QUE INFLUENCIAM NO USO SEGURO DE MEDICAMENTOS DURANTE A LACTAÇÃO E SUAS CONSEQUÊNCIAS FARMACOCINÉTICAS E CLÍNICAS

FATORES	CONSEQUÊNCIAS FARMACOCINÉTICAS E CLÍNICAS
Ligação às proteínas plasmáticas	<ul style="list-style-type: none">• Quanto maior a ligação de um fármaco às proteínas plasmáticas, menor será sua disponibilidade na forma livre no plasma materno e, conseqüentemente, menor será sua concentração no leite.• Fármacos como o ibuprofeno, que apresenta alta ligação a proteínas plasmáticas (além de apresentar características ácidas e meia-vida reduzida), encontram-se em quantidades mínimas no leite materno. Por isso, o ibuprofeno é considerado analgésico de escolha para lactantes.
Lipossolubilidade	<ul style="list-style-type: none">• Fármacos lipossolúveis atravessam com maior facilidade as barreiras celulares lipoprotéicas, atingindo rapidamente as células das mamas.• Fármacos que atingem o sistema nervoso central, geralmente lipossolúveis, tendem a alcançar também maiores concentrações no leite materno (ex.: benzodiazepínicos).
Biodisponibilidade oral	<ul style="list-style-type: none">• Mesmo que fármacos passem para o leite materno, se apresentarem baixa biodisponibilidade oral, não serão absorvidos de forma significativa no trato gastrointestinal da criança e, geralmente, são seguros.• O omeprazol, por exemplo, é um fármaco que, além de possuir alta ligação a proteínas plasmáticas (sendo pouco excretado no leite materno), é inativado no pH ácido do estômago da criança, podendo ser usado com segurança na lactação. Outros exemplos são a insulina e aminoglicosídeos que, apesar de administrados por via parenteral, são eliminados no leite materno, mas, por apresentarem baixa biodisponibilidade oral na criança, são seguros durante a amamentação.

Referências bibliográficas: 5, 8, 9, 22-26

EXPOSIÇÃO DA CRIANÇA AOS FÁRMACOS PRESENTES NO LEITE MATERNO

Mesmo que a maioria dos fármacos seja segura para uso na lactação, vale ressaltar que **a população pediátrica está entre as mais suscetíveis a eventos adversos** e, portanto, as características da criança devem ser consideradas para minimizar os riscos de exposição aos fármacos utilizados pela nutriz^{4,5,12,25,26}. Nessa perspectiva, podemos classificar os recém-nascidos ou lactentes conforme o risco de efeitos adversos⁵:

RISCO	
Alto	prematuros, recém-nascidos, lactentes clinicamente instáveis ou com função renal debilitada
Moderado	dois a seis meses
Baixo	seis a 18 meses

Prematuros e lactentes mais jovens, sobretudo abaixo de seis meses, estão mais susceptíveis a riscos devido à imaturidade fisiológica; crianças em período recomendado de aleitamento materno exclusivo também têm maior susceptibilidade a riscos que crianças mais velhas, que apresentam menor ingestão de leite materno por já receberem outros alimentos, bem como maior maturidade farmacocinética (funções renal e hepática mais desenvolvidas e barreira hematoencefálica mais bem formada)^{6,20,21,23,24}. O **QUADRO 2** apresenta recomendações gerais para reduzir a exposição da criança aos fármacos utilizados pela nutriz.

Por outro lado, **alguns medicamentos devem ser evitados** devido à ausência de evidências

científicas suficientes e de qualidade acerca da sua utilização e segurança na lactação. É o caso da metoclopramida que, ao ser usada pela nutriz para estimular a lactação, pode expor a criança a esse fármaco, uma vez que sua concentração no leite materno é similar à sua concentração no plasma e uma quantidade mensurável pode ser detectada em crianças que estão sendo amamentadas²⁰. Considerando a baixa evidência e os riscos para a dupla mãe/bebê devido às reações adversas da metoclopramida, como distonia, distúrbios gastrointestinais e discinesia tardia, essa prática não deve ser incentivada²⁰. A administração de domperidona para induzir a lactação também não apresenta evidências científicas que a respaldem adequadamente, não sendo recomendada por estar associada à ocorrência de eventos adversos cardiovasculares em nutrizas e crianças²⁰. Nesse sentido, para auxiliar a equipe na decisão de quais fármacos são seguros para uso na lactação, no **QUADRO 3** estão disponíveis algumas fontes de consulta da literatura nessa área.

É importante ressaltar, entretanto, que não existe um consenso entre as classificações propostas sobre a segurança no uso de medicamentos na lactação por diferentes instituições e autores. Dessa forma, é insuficiente avaliar apenas a classificação do fármaco, devendo-se consultar mais de uma fonte para confirmar as informações obtidas, bem como verificar se as evidências são robustas e se a fonte de consulta contém dados atualizados. Também é fundamental que a aplicação das informações obtidas seja individualizada de acordo com o perfil da nutriz e da criança²⁷.

QUADRO 2 - RECOMENDAÇÕES GERAIS PARA REDUZIR A EXPOSIÇÃO DA CRIANÇA AOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS PELA NUTRIZ

• Coletar dados da mãe e da criança para avaliação adequada da farmacoterapia, como:

- A mãe está amamentando?
- Como a mãe está amamentando (frequência/aleitamento exclusivo)?
- Histórico de saúde e de uso de medicamentos da mãe.
- Idade da criança.
- Histórico de saúde da criança (incluindo efeitos adversos ou sinais com suspeita de efeito adverso).



• Avaliar a criança quanto ao risco do uso de medicamentos.

• Avaliar os medicamentos utilizados pela nutriz, inclusive interações entre eles que possam alterar parâmetros farmacocinéticos importantes.

• Considerar que nos primeiros dias pós-parto a quantidade de leite ingerida pela criança é reduzida.

• Considerar que os medicamentos com segurança comprovada para uso em recém-nascidos ou lactentes, na maioria das vezes, são seguros para uso pela nutriz.

• Priorizar o uso de medicamentos para os quais existam mais estudos publicados e que já estejam em uso no país e no mundo há mais tempo, evitando aqueles recém-lançados e com poucas informações de segurança.

• Quando possível, incentivar o uso de uma via de administração alternativa à via oral e que apresente menor biodisponibilidade (ex.: uso tópico ou inalação).

• Priorizar o uso de fármacos que passam pouco para o leite (considerar os parâmetros farmacocinéticos).

Referências bibliográficas: 6, 15, 20, 23, 24, 26-28

QUADRO 2 - RECOMENDAÇÕES GERAIS PARA REDUZIR A EXPOSIÇÃO DA CRIANÇA AOS MEDICAMENTOS UTILIZADOS PELA NUTRIZ

- Evitar o uso de medicamentos que não sejam realmente necessários, o que inclui a prescrição de combinações fixas com fármacos desnecessários (ex.: paracetamol + cafeína; paracetamol + clorfeniramina + fenilefrina).
- Evitar o uso de medicamentos com meia-vida elevada, incluindo aqueles de liberação prolongada.
- Evitar o uso de medicamentos cujo início do uso possa ser postergado para após o desmame (ex.: sibutramina).
- Evitar tratamentos prolongados, priorizando as terapias de curto prazo.
- Suspender a amamentação de forma temporária para o uso de alguns produtos específicos (ex.: contrastes radioativos). Nessas circunstâncias, a nutriz deve ser orientada a fazer um estoque prévio de leite materno ordenhado, visando suprir a demanda da criança enquanto a amamentação estiver suspensa, e manter ordenhas frequentes para garantir a produção e prevenir problemas decorrentes de ingurgitamento mamário.
- Desmamar como última opção apenas no caso de medicamentos sabidamente contraindicados na lactação (ex.: antineoplásicos).
- Identificar o período de concentração máxima do fármaco e orientar a nutriz para que evite amamentar nesses horários, ou, se possível, ajustar a posologia para que o período de concentração máxima não coincida com os hábitos da criança.
- Monitorar a criança durante o período de uso do medicamento pela nutriz.
- Orientar a nutriz para que o medicamento seja administrado imediatamente antes ou logo após a mamada. Outra possibilidade é administrar o medicamento antes do maior período de sono da criança.
- Orientar as nutrizes, destacando que grande parte dos fármacos é compatível com a amamentação, mas que o uso de medicamentos deve ser feito somente quando necessário, com a correta orientação e prescrição de profissionais de saúde habilitados.
- Promover a educação em saúde de nutrizes de forma a empoderá-las quanto ao uso de medicamentos durante o período de lactação.
- Encorajar nutrizes a questionar profissionais sobre a segurança no uso de medicamentos durante a lactação e adotar os “5 Momentos para o Uso Seguro de Medicamentos”, conforme sugerido no folheto do paciente que está no Boletim do ISMP Brasil sobre [Estratégias para Envolver o Paciente na Prevenção de Erros de Medicação](#).

QUADRO 3 - FONTES DE CONSULTA PARA AUXILIAR NA AVALIAÇÃO DA SEGURANÇA DO USO DE MEDICAMENTOS DURANTE A LACTAÇÃO

FONTE DE CONSULTA	DESCRIÇÃO
<i>LactMed</i> ⁸	Base de dados sobre medicamentos e amamentação da <i>National Library of Medicine</i> dos Estados Unidos. Disponibiliza monografias completas e detalhadas sobre cada medicamento.
<i>Hale's Medications and Mother's Milk</i> ²²	Portal online que disponibiliza a obra " <i>Medications and Mother's Milk</i> ", de Thomas Hale.
<i>The transfer of drugs and other chemicals into human milk - American Academy of Pediatrics</i> ²⁰	Revisão bibliográfica da Academia Americana de Pediatria contendo listas de medicamentos compatíveis ou incompatíveis com a amamentação e com atualizações regulares.
<i>Medicamentos y Lactancia</i> ²⁹	Guia que disponibiliza informações sobre cada medicamento e seu uso na amamentação. É um projeto da APILAM (<i>Asociación para la Promoción e Investigación Científica y Cultural de la Lactancia Materna</i>).
<i>Academy of Breastfeeding Medicine</i> ¹⁸	Organização internacional em prol do aleitamento materno. Disponibiliza protocolos para orientar a conduta clínica em situações durante a amamentação que requerem prescrição de medicamentos (ex.: analgesia, depressão, contracepção, etc.)
<i>Breastfeeding and Maternal Medication - Recommendations for Drugs in the Eleventh WHO Model List of Essential Drugs</i> ⁴	Guia de referência dos fármacos da lista de medicamentos essenciais, publicada pela OMS e UNICEF.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. WHO launches global effort to halve medication-related errors in 5 years [Internet]. Geneva: World Health Organization, 2017. [acesso em nov 2019]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/detail/29-03-2017-who-launches-global-effort-to-halve-medication-related-errors-in-5-years>
2. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. Desafio global de segurança do paciente: medicação sem danos [Internet]. Boletim ISMP Brasil. 2018;7(1):1-8. [acesso em nov 2019]. Disponível em: https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2018/02/ISMP_Brasil_Desafio_Global.pdf
3. World Health Organization. Medication without harm - global patient safety challenge on medication safety [Internet] Geneva: World Health Organization, 2017. [acesso em nov 2019] Disponível em: <https://www.who.int/patientsafety/medication-safety/medication-without-harm-brochure/en/>
4. World Health Organization. Breastfeeding and Maternal Medication: Recommendations for Drugs in the Eleventh WHO Model List of Essential Drugs [Internet]. Geneva: World Health Organization, 2002. [acesso em nov 2019]. Disponível em: https://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/55732/en/
5. Brasil. Amamentação e uso de medicamentos e outras substâncias / Ministério da Saúde, Secretaria da Atenção à Saúde, Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 92 p.
6. Perilo TVC. Tratado do especialista em cuidado materno-infantil com enfoque em amamentação. Belo Horizonte: Mame Bem, 2019, 426 p.
7. González C, Bernardes M. Manual prático de aleitamento materno. São Paulo: Editora Timo, 2014. 240 p.
8. Carvalho MR, Gomes C. Amamentação: bases científicas. 4 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. 572 p.
9. Burkey BW, Holmes AP. Evaluating Medication Use in Pregnancy and Lactation: What Every Pharmacist Should Know. *Pediatr Pharmacol Ther.* 2013;18(3):247-258.
10. Anderson PO. The pregnancy-breastfeeding interface. *Breastfeed Med.* 2017;12:2-4.
11. Jayawickrama HS, Amir LH, Pirota MV. GPs' decision-making when prescribing medicines for breastfeeding women: Content analysis of a survey. *BMC Res Notes.* 2010;3:82.
12. Al-Sawalha NA, Sawalha A, Tahaineh L, Almomani B, Al-Keilani M. Healthcare providers' attitude and knowledge regarding medication use in breastfeeding women: a Jordanian national questionnaire study. *J Obstet Gynaecol.* 2018;38(2):217-221.
13. Byrne JJ, Spong CY. "Is It Safe?" - The Many Unanswered Questions about Medications and Breast-Feeding. *N Engl J Med.* 2019;380(14):1296-1297.
14. de Ponti M, Stewart K, Amir LH, Hussainy SY. Medicine use and safety while breastfeeding: investigating the perspectives of community pharmacists in Australia. *Aust J Prim Health.* 2015;21(1):46-57.
15. Sriraman NK, Melvin K, Meltzer-Brody S. ABM Clinical Protocol #18: Use of Antidepressants in Breastfeeding Mothers. *Breastfeed Med.* 2015;10(6):290-9.
16. Shorey S, Chee CYI, Ng ED, Chan YH, Tam WWS, Chong YS. Prevalence and incidence of postpartum depression among healthy mothers: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2018;104:235-248.
17. Sociedade Brasileira de Pediatria. Departamento Científico de Aleitamento materno. Uso de medicamentos e outras substâncias pela mulher durante a amamentação - Documento científico número 04 [Internet]. 2017. [acesso em nov 2019]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/Aleitamento- Uso_Medicam_durante_Amament.pdf
18. Academy of Breastfeeding Medicine. Protocols [internet]. [acesso em nov 2019]. Disponível em: <https://www.bfmed.org/protocols>.
19. Brasil. Cadernos de Atenção Básica. Saúde da criança: aleitamento materno e alimentação complementar. 2 ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2015. 184 p.
20. Sachs HC. The Transfer of Drugs and Therapeutics into Human Breast Milk: An Update on Selected Topics. *Pediatrics.* 2013;132(3):e796-e809. [acesso em nov 2019]. Disponível em: <https://pediatrics.aappublications.org/content/132/3/e796>
21. Anderson PO, Sauberan JB. Modeling drug passage into human milk. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;100(1):42-52.
22. Hale TW. Hale's Medications and Mother's Milk [Internet]. Springer Publishing Company, 2019. [acesso em nov 2019]. Disponível em: <https://www.halesmeds.com/resources/breastfeeding-and-medications>.
23. Chaves RG, Lamounier JA, César CC. Medicamentos e amamentação: atualização e revisão aplicadas à clínica materno-infantil. *Rev Paul Pediatr.* 2007;25(3):276-288.
24. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. Uso seguro de medicamentos em pacientes pediátricos [Internet]. Boletim ISMP Brasil. 2017;6(4):1-6. [acesso em nov 2019]. Disponível em: <https://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2017/12/BOLETIM-ISMP-BRASIL-PEDIATRIA.pdf>.

25. Newton ER, Hale TW. Drugs in Breast Milk. Clin Obstet Gynecol. 2015;58(4):868-84.
26. World Health Organization. Medication safety in high-risk situations [Internet]. Geneva: World Health Organization, 2019. [acesso em nov 2019]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/325131/WHO-UHC-SDS-2019.10-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
27. Holmes AP, Harris JB, Ware S. Evaluation of Lactation Compatibility Reference Recommendations. Ann Pharmacother. 2019;53(9):899-904.
28. U.S. National Library of Medicine. Lactmed – Drug and Lactation Database – A toxnet database [Internet]. [acesso em nov 2019]. Disponível em: <http://lactmed.nlm.nih.gov>
29. Asociación para la Promoción e Investigación científica y cultural de la Lactancia Materna. E-lactancia [Internet]. [acesso em nov 2019]. Disponível em: <http://www.e-lactancia.org/>