



Data de Submissão: 02/06/2020

Data de Aprovação: 02/06/2020

ARTIGO ORIGINAL

Aleitamento materno e terapêutica para a doença coronavírus 2019 (COVID-19)

Breastfeeding and therapeutic for coronavirus disease 2019 (COVID-19)

Roberto Gomes Chaves¹, Joel Alves Lamounier², Luciano Borges Santiago³

Palavras-chave:

Aleitamento Materno,
Infecções por
Coronavírus,
Tratamento
Farmacológico.

Resumo

Na recente pandemia do COVID-19 foi recomendado manter o aleitamento materno pelas mulheres com suspeita ou diagnóstico confirmado de infecção. Neste caso, devem ser adotados cuidados de biossegurança, para evitar a transmissão da doença para o recém-nascido. Revisões de publicações disponíveis mostram que os medicamentos indicados para o tratamento da COVID-19 não são contraindicados para uso pela nutriz, sendo possível compatibilizar o tratamento com o aleitamento. Também outras formas de tratamento, ainda sob pesquisa, são compatíveis em mães que apresentarem condições clínicas para amamentar ou extrair o leite materno. Deste modo, é necessária a constante atualização sobre esse tema, em virtude das diversas pesquisas envolvendo novos e numerosos medicamentos para o tratamento do COVID-19. Neste artigo são apresentados os medicamentos que podem ser utilizados no tratamento da COVID-19 e sua relação com a amamentação.

Keywords:

Breast Feeding,
Coronavirus Infections,
Drug Therapy.

Abstract

In the recent COVID-19 pandemic, it was recommended to continue breastfeeding by women with suspected or confirmed diagnosis of infection. In this case, biosafety care must be adopted to prevent the transmission of the disease to the newborn. Review of available publications shows that the drugs indicated for the treatment of COVID-19 are not contraindicated for use by the nursing mother, making it possible to make treatment compatible with breastfeeding. In addition, other forms of treatment still under research are compatible in mothers who have clinical conditions to breastfeed or express breast milk. Thus, it is necessary to constantly update this topic due to the various researches involving new and numerous medications for the treatment of COVID-19. This article presents the drugs that can be used in the treatment of COVID-19 and its relationship with breastfeeding.

¹ Universidade de Itaúna, Curso de Medicina - Itaúna - Minas Gerais - Brasil.

² Universidade Federal de São João Del Rei, Coordenador do Curso de Medicina - São João Del Rei - Minas Gerais - Brasil.

³ Universidade Federal do Triângulo Mineiro, Curso de Medicina - Uberaba - Minas Gerais - Brasil.

Endereço para correspondência:

Joel Alves Lamounier.

Universidade Federal de São João Del Rei. Rua Sebastião Gonçalves Coelho, nº 400, Sala 205.2 - Bloco D, Bairro Chanadour. Divinópolis - MG. Brasil. CEP: 35501-296. E-mail: lamounierjoel@gmail.com

INTRODUÇÃO

A infecção causada pelo coronavírus 2019 (COVID-19), iniciada nos últimos meses, tornou-se uma pandemia com milhares de casos em todo o mundo, inclusive no Brasil¹. Mulheres em período de amamentação também têm sido acometidas pela COVID-19, despertando na população e nos profissionais de saúde, dúvidas sobre os riscos do aleitamento durante essa infecção e sobre a segurança dos medicamentos que possam vir a ser utilizados para o tratamento da doença.

Amamentação por mães infectadas pelo COVID-19

O coronavírus 2019 (SARS-CoV-2) ainda não foi detectado no leite materno das mães com confirmação do COVID-19, mas anticorpos específicos contra o mesmo já foram encontrados em amostras de leite de mães infectadas. Até o momento, não há evidências de que o vírus seja transmitido através da amamentação^{2,3}. No entanto, a transmissão de gotículas pode ocorrer através de contato próximo durante a amamentação. Assim, mães com COVID-19 confirmada ou mães sintomáticas com suspeita de COVID-19 devem tomar precauções para impedir a transmissão ao bebê durante a amamentação, incluindo higiene assídua das mãos e uso de máscara facial³.

A Organização Mundial de Saúde⁴, a Sociedade Brasileira de Pediatria⁵ e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia⁶ recomendam a manutenção da amamentação em mães com COVID-19 desde que a mulher esteja em condições e desejo de amamentar. Isto mediante a adoção de medidas para a redução da transmissão do vírus através de gotículas respiratórias durante o contato com a criança. A *Academy of Breastfeeding Medicine* acrescenta que mães afastadas dos seus filhos por internação hospitalar pelo COVID-19 e que desejam manter amamentação devem ser encorajadas a extrair o leite para a manutenção da produção láctea⁷. Nesses casos, a mãe deve lavar as mãos rigorosamente antes de bombear e usar uma máscara durante o bombeamento. Se possível, o equipamento de extração deve ser cuidadosamente limpo por uma pessoa saudável. Nesse contexto, a criança pode receber leite materno expresso, através de um cuidador, até que a mãe se recupere, desde que o cuidador seja saudável e siga as precauções de higiene⁷.

Uso de medicamentos para COVID-19 pela nutriz

A literatura científica ainda não mostrou uma terapêutica eficaz contra o COVID-19, seja nas formas leves ou graves da doença. Estudos in vitro e ensaios clínicos estão em andamento com várias drogas com potencial de tratamento⁸. Nesse estudo iremos informar as evidências sobre a segurança para uso na lactação dos principais fármacos pesquisados para o tratamento de COVID-19. Não é intenção dos autores informar a eficácia dos medicamentos para o tratamento dessa doença. A apresentação dos fármacos será realizada em ordem alfabética.

A primeira revisão sistemática sobre o tratamento de COVID-19 foi publicada em abril de 2020 e encontrou o grupo dos corticosteroides (metilprednisolona e dexametasona) como o mais frequentemente utilizado na China, seguido por lopinavir e oseltamivir⁹. Outros fármacos em estudo até o momento incluem favipiravir, remdesivir, ribavirina, umifenovir, interferon alfa, interferon beta, nitazoxanida, camostat e tocilizumab¹⁰ e ivermectina¹¹. O Quadro 1 mostra a classificação acerca da segurança dos fármacos para uso pela mulher durante o período da lactação.

Antimaláricos - Cloroquina

A cloroquina é um agente antimalárico utilizado na prevenção e no tratamento da malária¹². Estudos encontraram quantidades muito pequenas de cloroquina excretadas no leite materno. Não foram descritos efeitos adversos no lactente após o uso por nutrízes. Contudo, os trabalhos foram realizados com administração de doses semanais desse medicamento¹². Raros são os estudos que avaliaram o uso materno diário de cloroquina durante a lactação. A cloroquina possui elevada meia-vida de eliminação (70 a 120 horas), mas o pico de concentração sérica ocorre entre uma e duas horas e a dose relativa no lactente é considerada baixa (0,6% a 7,71%)¹². Um estudo mostrou que a quantidade de cloroquina excretada no leite materno é inferior à dose recomendada para uso por lactentes¹³. Os autores consideram a cloroquina compatível com a amamentação^{12,13}.

Quadro 1. Classificação da segurança para uso pela nutriz dos fármacos utilizados no tratamento de COVID-19.

Grupo farmacológico	Fármaco	Classificação para uso na lactação
Antimaláricos	Cloroquina	Seguro
	Hidroxicloroquina	Seguro
Antimicrobianos (antibióticos)	Azitromicina	Seguro
Antiparasitários	Ivermectina	Provavelmente seguro
	Nitazoxanida	Provavelmente seguro
Antivirais	Favipiravir	Não classificado
	Lopinavir	Seguro
	Oseltamivir	Seguro
	Remdesivir	Seguro
	Ribavirina	Seguro
Corticosteroides	Dexametasona	Provavelmente seguro
	Metilprednisolona	Seguro
Imunomoduladores	Interferon alfa	Seguro
	Interferon beta	Seguro
	Tocilizumab	Seguro

- Hidroxicloroquina

A hidroxicloroquina é utilizada no tratamento da malária e também em algumas síndromes imunológicas, como artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico¹². A hidroxicloroquina tem sido mais utilizada para pacientes com COVID-19 em relação à cloroquina, por ser considerada mais segura e parece ter uma atividade antiviral mais potente. Além da indicação para o tratamento da malária, é utilizada em doenças autoimunes como artrite reumatoide e lúpus eritematoso sistêmico. Hale¹² ressalta que a hidroxicloroquina possui elevado volume de distribuição, fato que sugere níveis muito baixos no leite materno. Um recente estudo realizado com trinta e três mulheres que faziam uso de hidroxicloroquina há pelo menos um ano e amamentavam exclusivamente tiveram os níveis de hidroxicloroquina dosados no leite durante um período de 12 horas. As dosagens variaram de 200mg uma vez a cada 2 dias a 200mg duas vezes ao dia. O acompanhamento por um período de um ano não encontrou toxicidade ocular ou anormalidades no crescimento dos lactentes¹⁴. A hidroxicloroquina é considerada potencialmente segura para uso durante a lactação^{12,14,15}.

Antimicrobianos (antibióticos)

- Azitromicina

A azitromicina é um antibiótico do grupo dos macrolídeos que apresenta baixos níveis no leite materno e uso seguro em lactentes. Assim, não é esperada a ocorrência de efeitos adversos em lactentes após o uso materno. Recomenda-se monitorar o lactente para possíveis efeitos na flora gastrointestinal, como diarreia e candidíase. Evidências epidemiológicas não confirmadas alertam que o risco de estenose hipertrófica do píloro pode ser maior devido ao uso materno de antibióticos macrolídeos, mas estudos não encontraram essa associação¹⁵. Publicações recentes consideram a azitromicina segura para uso na lactação^{12,15,16}.

Antiparasitários

- Ivermectina

A ivermectina é um fármaco indicado no tratamento de doenças parasitárias como as oncocercose, filariose e pediculose. Dados limitados indicam que a ivermectina é pouco excretada no leite materno após o uso oral. A concentração ingerida pelo lactente é pequena e não é esperada a ocorrência de efeitos adversos¹⁵. Um único estudo publicado com 4 mulheres que receberam 150mcg/kg, via oral, encontrou a concentração no leite 10 vezes menor do que a dose administrada. Não foram relatados efeitos adversos sobre os lactentes. A ivermectina é considerada provavelmente segura para uso por nutrízes^{12,15,16}.

- Nitazoxanida

A nitazoxanida é um agente antiparasitário com amplo espectro de ação contra protozoários e helmintos. Possui propriedades farmacocinéticas, como elevada ligação às proteínas

plasmáticas e curta meia vida de eliminação, que determinam uma concentração insignificante no leite materno¹⁶. Um estudo de caso com dose materna de 500mg de nitazoxanida produziu baixos níveis no leite materno do seu metabólito ativo, a tizoxanida. Os autores consideram não ser esperada a ocorrência de efeitos adversos em lactentes. Alertam que, até que mais dados sejam publicados, um medicamento alternativo deva ser eleito, especialmente durante a amamentação de um recém-nascido ou de um prematuro¹⁷. Especialistas consideram o fármaco provavelmente seguro para uso na lactação^{12,15}.

Antivirais

- Favipiravir

O favipiravir é um novo fármaco indicado no tratamento experimental da infecção pelo vírus Ebola e, mais recentemente, em pacientes com COVID-19. Não há informação disponível sobre a utilização do favipiravir durante a amamentação ou sobre a sua excreção no leite materno. O favipiravir apresenta baixo peso molecular e 60% da concentração absorvida é transportada ligada a proteínas plasmáticas. Portanto, espera-se que seja encontrado no leite e absorvido pelo lactente, provavelmente em pequena quantidade. Em ensaios clínicos, o favipiravir foi bem tolerado, mas causou elevação das enzimas hepáticas, sintomas gastrointestinais e elevação sérica de ácido úrico. Caso o favipiravir seja usado em nutrízes, esses parâmetros devem ser monitorados no lactente¹⁵.

- Lopinavir

Trata-se de um antiviral inibidor da protease do vírus HIV, utilizado em combinação com o ritonavir^{12,16}. Um estudo que avaliou o uso de lopinavir por 60 lactantes em tratamento de infecção pelo HIV não encontrou a presença do fármaco em amostras do leite materno¹⁸. Outros estudos revelaram a presença de pequena concentração do lopinavir em amostras de leite materno^{19,20,21}. O baixo peso molecular e elevado poder de ligação às proteínas plasmáticas podem justificar esses achados¹⁶. Uma pesquisa avaliou a concentração sérica de lopinavir em lactentes que receberam o fármaco excretado via leite materno. Os autores consideraram que os lactentes recebem concentrações insignificantes de lopinavir através da amamentação²². Estudos não identificaram efeitos adversos em lactentes após o uso materno do lopinavir. Estudos que recomendam evitar o seu uso durante a lactação se baseiam na contraindicação da amamentação por mulheres portadoras de HIV¹².

- Oseltamivir

O oseltamivir é um fármaco antiviral indicado para a prevenção e o tratamento de formas agudas não complicadas pelos vírus influenza A e B, sendo um inibidor da neuramidase viral que bloqueia a propagação e liberação viral das células infectadas¹². Uma pesquisa avaliou a excreção do oseltamivir no leite de sete mulheres encontrou concentrações consideradas extremamente baixas²³. Especialistas afirmam não

ser esperada a ocorrência de efeitos adversos em lactentes amamentados após o uso materno de oseltamivir e consideram o medicamento seguro para uso na lactação^{12,15,16}. O uso do oseltamivir foi recentemente aprovado para uso por nutrizes pelo Center of Disease Control (CDC)²⁴.

- Remdesivir

O remdesivir é um fármaco análogo de nucleotídeo inibidor da polimerase do RNA viral¹⁶. Até o momento não foram publicados artigos sobre a excreção do remdesivir no leite materno. A escassez de dados farmacocinéticos não permite afirmar sua excreção para o compartimento lácteo. Contudo, seu peso molecular considerado moderadamente elevado pode dificultar sua passagem para o leite materno¹⁶. Remdesivir apresenta baixa absorção pelo trato gastrointestinal, fato que torna improvável a absorção pelo lactente via leite materno¹⁵. Um estudo revelou não ocorrência de efeito adverso em um recém-nascido prematuro com 19 dias de vida, infectado com o vírus Ebola, que recebeu remdesivir via endovenosa durante 12 dias. A criança foi acompanhada durante 12 meses e apresentou crescimento e desenvolvimento normais²⁵. O remdesivir é classificado como de baixo risco para uso durante a lactação¹⁶.

- Ribavirina

A ribavirina é um nucleosídeo sintético utilizado como agente antiviral, principalmente nas infecções causadas pelo vírus sincicial respiratório em lactentes¹². Até o momento, não foram encontrados dados publicados sobre a excreção no leite materno. Seu grande volume de distribuição torna improvável a passagem de quantidades significativas para o leite. Sua baixa biodisponibilidade oral limita a passagem para o plasma do lactente a partir do leite ingerido, exceto no leite prematuro e no período neonatal imediato, para os quais pode haver uma permeabilidade intestinal aumentada¹⁶. Uma vez que é utilizado como tratamento em lactentes e seus dados farmacocinéticos são favoráveis, deve ser considerado compatível com a amamentação para exposições de curto prazo, no entanto, para ser usado com cautela em tratamentos de longo prazo¹⁶. Uma relevante publicação, que considera a ribavirina como “possivelmente perigosa” para uso na lactação, justifica a classificação apenas para o seu uso por período de 6 a 12 meses em pacientes submetidas ao tratamento para hepatite C. O autor afirma que é provável que a exposição aguda de um lactente amamentado produza efeitos colaterais mínimos¹².

Corticosteroides

- Dexametasona

A dexametasona é um fármaco anti-inflamatório do grupo dos corticosteroides com ação prolongada. Não há dados publicados sobre a transferência da dexametasona para o leite materno, contudo, estima-se que seja baixa. Lactentes

utilizam a dexametasona sem relatos de efeitos adversos por curto período¹². Assim, é classificada como provavelmente segura para uso na lactação^{12,16}. Há relato de redução na liberação de prolactina após a administração de dexametasona, com risco de redução da produção láctea, principalmente nas primeiras semanas após o parto²⁶.

- Metilprednisolona

A metilprednisolona é um fármaco corticosteroide administrado por via endovenosa em várias doenças inflamatórias. Vários são os estudos que avaliaram o uso da metilprednisolona durante a lactação. Foram encontradas baixas concentrações da droga no leite materno, não sendo descritos efeitos adversos em lactentes amamentados. Um estudo revelou que doses intravenosas de 1mg de dexametasona administradas à nutriz produziram concentrações séricas inferiores à produção diária de cortisol de lactente em aleitamento materno exclusivo. Mostrou ainda que não houve acúmulo do fármaco no leite materno após 3 doses diárias consecutivas²⁷. Alguns especialistas recomendam aguardar 2 a 4 horas para a amamentação após a administração endovenosa de altas doses de dexametasona com intuito de minimizar a exposição do lactente ao fármaco¹⁶. Respeitadas entidades, como a Organização Mundial de Saúde e a Academia Americana de Pediatria, consideram a dexametasona compatível com a amamentação^{28,29}.

Imunomoduladores

- Interferon alfa

O interferon alfa é uma citocina com propriedades antivirais, antiproliferativas e imunomoduladoras, produzidas por leucócitos e linfoblastos obtido por engenharia de DNA recombinante. Indicado no tratamento da hepatite B e C crônicas e algumas neoplasias, como a leucemia¹⁶. Possui elevado peso molecular¹², baixa absorção pelo trato digestório, baixos níveis no leite materno, sendo improvável a ocorrência de efeitos adversos no lactente após o uso materno desse fármaco^{12,15}. O interferon alfa é considerado compatível com a amamentação^{12,16}.

- Interferon beta

O interferon beta é uma citocina com propriedades antivirais, antiproliferativas e imunomoduladoras, sendo produzido por fibroblastos e obtido por engenharia de DNA recombinante e possui uso indicado no tratamento da esclerose múltipla¹⁶. A transferência dos interferons no leite humano é limitada devido ao alto peso molecular dessas substâncias, embora é sabido que alguns interferons, como o interferon gama, sejam secretados e contribuem para o efeito antiviral no leite humano. Considera-se que a transferência do interferon beta 1B para leite materno é, provavelmente, nula¹². Esse fármaco é usualmente indicado em altas doses para lactentes com púrpura trombocitopênica imune, sendo considerados seguros. Especialistas consideram o uso do interferon beta compatível com a amamentação^{12,16,29}.

- Tocilizumab

O tocilizumab é um anticorpo monoclonal humano que inibe o receptor da interleucina 6, sendo indicado no tratamento da artrite reumatoide, artrite juvenil e doença de Castleman¹⁶. Um recente estudo mostrou baixa concentração do tocilizumab no leite materno, provavelmente, devido ao seu elevado peso molecular³⁰. Especialistas alertam para a maior possibilidade de absorção intestinal por recém-nascidos e prematuros, mas consideram o fármaco seguro para uso na lactação^{12,15,16}.

CONCLUSÕES

A recente pandemia do COVID-19 trouxe vários desafios à comunidade científica, dentre eles a necessidade de constante atualização sobre diversos temas, como os cuidados com a mãe nutriz. Há consenso entre as diversas autoridades de saúde sobre a manutenção da amamentação pelas mulheres com suspeita ou diagnóstico de COVID-19 adotando cuidados de biossegurança para evitar a transmissão da doença para o seu filho. Os medicamentos atualmente pesquisados e indicados para o tratamento do COVID-19 não são contraindicados para uso pela nutriz, sendo possível compatibilizar o tratamento com o aleitamento em mães que apresentarem condições clínicas para amamentar ou extrair o leite materno. Deste modo, é necessária a constante atualização sobre esse tema, em virtude das diversas pesquisas envolvendo novos e numerosos medicamentos para o tratamento do COVID-19.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization (WHO). Corona Virus Disease (COVID-19). Situation Report – 128 [Internet]. Geneva: WHO; 2020; [acesso em 2020 Mai 28]. Disponível em: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200527-covid-19-sitrep-128.pdf?sfvrsn=11720c0a_2
2. World Health Organization (WHO). New FAQs address healthcare workers questions on breastfeeding and COVID-19 [Internet]. Geneva: WHO; 2020; [acesso em 2020 Mai 28]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/detail/28-04-2020-new-faqs-address-healthcare-workers-questions-on-breastfeeding-and-covid-19>
3. Center for Disease Control and Prevention (CDC). Coronavirus 2019 – Pregnancy & Breastfeeding. Protect yourself and your family from COVID-19 [Internet]. Atlanta: CDC; 2020; [acesso em 2020 Mai 28]. Disponível em: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/pregnancy-breastfeeding.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fprepare%2Fpregnancy-breastfeeding.html
4. World Health Organization (WHO). Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance 13 March 2020 [Internet]. Geneva: WHO; 2020; [acesso em 2020 Mai 27]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/331446>
5. Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP). Nota de alerta: o aleitamento materno nos tempos de COVID-19! [Internet]. Rio de Janeiro: SBP; 2020; [acesso em 2020 Mai 28]. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22393c-Nota_de_Alerta_sobre_Aleitam_Materno_nos_Tempos_COVID-19.pdf
6. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Infecção pelo coronavírus SARS-CoV-2 em obstetrícia. Enfrentando o desconhecido! [Internet]. São Paulo: FEBRASGO; 2020; [acesso em 2020 Mai 26]. Disponível em: <https://www.febbrasgo.org.br/pt/covid19/item/958-infeccao-pelo-coronavirus-sars-cov-2-em-obstetrícia-enfrentando-o-desconhecido>
7. Academy of Breastfeeding Medicine (ABM). ABM statement on coronavirus 2019 (COVID-19) [Internet]. Chicago: ABM; 2020; [acesso em 2020 Mai 28]. Disponível em: <https://www.bfmed.org/abm-statement-coronavirus>
8. Rabby II. Current drugs with potential for treatment of COVID-19: a literature review. J Pharm Pharm Sci. 2020;23(1):58-64.
9. Tobaigy M, Qashqary S, Al-Dahery A, Mujallad, A, Hershan MA, Kamal N, et al. Therapeutic management of patients with COVID-19: a systematic review. Infect Prev Pract [Internet]. 2020; [citado 2020 Mai 28]; 2(3):100061. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7162768/pdf/main.pdf>
10. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. JAMA. 2020 Apr;323(8):1824-36.
11. Caly L, Druce JD, Catton MG, Jans DA, Wagstaff KM. The FDA-approved drug ivermectin inhibits the replication of SARS-CoV-2 in vitro. Antiviral Res [Internet]. 2020; [citado 2020 Mai 25]; 178:104787. Disponível em: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0166354220302011?token=B513EB6FF92DC752484BCEA0F9EFA34FEBE1A4235638BCD3ECCAADCD0B466E1DD9430664AF6690D709B6357826D09471>
12. Hale TW. Medications and mother's milk [Internet]. Amsterdam: Springer Publishing; 2019; [citado 2020 Mai 29]. Disponível em: <https://www.halesmeds.com/monographs/60985?q=CHLOROQU>
13. Law I, Ilett KF, Hackeltt LP, Page-Sharp M, Baiwo F, Gomorrai S, et al. Transfer of chloroquine and desethylchloroquine across the placenta and into milk in Melanesian mothers. Br J Clin Pharmacol. 2008 May;65(5):674-9.
14. Peng W, Liu R, Zhang L, Fu Q, Mei D, Du X. Breast milk concentration of hydroxychloroquine in Chinese lactating women with connective tissue diseases. Eur J Clin Pharmacol. 2019 Nov;75(11):1547-53.
15. National Library of Medicine (NLM). Drugs and lactation database (LactMed) [Internet]. Bethesda: NLM; 2006; [acesso em 2020 Mai 25]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501150/>
16. Asociación para la Promoción e Investigación científica y cultural de la Lactancia Materna (APILAM). E-LACTANCIA: Azithromycin [Internet]. Valência, Espanha: APILAM; 2018; [acesso em 2020 Mai 25]. Disponível em: <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/azithromycin/product/>
17. Hadad GM, Abdel Salam RA, Emara S. Validated and optimized high-performance liquid chromatographic determination of tizoxanide, the main active metabolite of nitazoxanide in human urine, plasma and breast milk. J Chromatogr Sci. 2012 Jul;50(6):509-15.
18. Rezk NL, White N, Bridges AS, Abdel-Megeed MF, Mohamed TM, Moselhy SS, et al. Studies on antiretroviral drug concentrations in breast milk: validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometric method for the determination of 7 anti-human immunodeficiency virus medications. Ther Drug Monit. 2008 Oct;30(5):611-9.
19. Corbett AH, Kayira D, White NR, Davis NL, Kourtis AP, Chasela C, et al. Antiretroviral pharmacokinetics in mothers and breastfeeding infants from 6 to 24 weeks post-partum: results of the BAN Study. Antivir Ther. 2014;19(6):587-95.
20. Ramirez-Ramirez A, Sánchez-Serrano E, Loaiza-Flores G, Plazola-Camacho N, Rodríguez-Delgado RG, Figueroa-Damián R, et al. Simultaneous quantification of four antiretroviral drugs in breast milk samples from HIV-positive women by an ultra-high performance liquid chromatography tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS) method. PLoS One. 2018 Jan;13(1):e0191236.
21. Oumar AA, Bagayoko-Maiga K, Bahachimi A, Maiga M, Cere MC, Diarra Z, et al. Efavirenz and lopinavir levels in HIV-infected women and their nursing infants, in Mali. J Pharmacol Exp Ther. 2018 Sep;366(3):479-84.

22. Gandhi M, Mwesigwa J, Aweeka F, Plenty A, Charlebois E, Ruel TD, et al. Hair and plasma data show that lopinavir, ritonavir, and efavirenz all transfer from mother to infant in utero, but only efavirenz transfers via breastfeeding. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013 Aug;63(5):578-84.
23. Greer L, Leff R, Rogers V, Roberts SW, McCracken Junior GH, Wendel Junior GD, et al. Pharmacokinetics of oseltamivir in breast milk and maternal plasma. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jun;204(6):524.e1-4.
24. Center for Disease Control (CDC). Influenza antiviral medications: summary for clinicians [Internet]. Atlanta: CDC; 2020; [acesso em 2020 maio 30]. Disponível em: <https://espanol.cdc.gov/flu/pdf/professionals/antivirals/antiviral-summary-clinician.pdf>
25. Dornemann J, Burzio C, Ronsse A, Sprecher A, De Clerck H, Van Herp M, et al. First newborn baby to receive experimental therapies survives Ebola virus disease. *J Infect Dis*. 2017 Jan;215(2):171-4.
26. Babwah TJ, Nunes P, Maharaj RG. An unexpected temporary suppression of lactation after a local corticosteroid injection for tenosynovitis. *Eur J Gen Pract*. 2013 Dec;19(4):248-50.
27. Strijbos E, Coenradie S, Touw DJ, Aerden L. High-dose methylprednisolone for multiple sclerosis during lactation: concentrations in breast milk. *Mult Scler*. 2015 May;21(6):797-8.
28. World Health Organization (WHO). UNICEF. Breastfeeding and maternal medication. Recommendations for drugs in the eleventh WHO model list of essential drugs [Internet]. Geneva: WHO/UNICEF; 2002; [acesso em 2020 Mai 20]. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/62435/55732.pdf;jsessionid=3C4F217F4082A6AB916351830BDD3377?sequence=1>
29. American Academy of Pediatrics (AAP). Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*. 2001 Sep;108(3):776-89.
30. Saito J, Yakuwa N, Takai C, Nakajima K, Kaneko K, Goto M, et al. Tocilizumab concentrations in maternal serum and breast milk during breastfeeding and a safety assessment in infants: a case study. *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Aug;57(8):1499-501.