

## Gravidez, Aleitamento e Fármacos em Dermatologia - Tratamento Sistémico

Artur César<sup>1,2</sup>, Filomena Azevedo<sup>1</sup>, Alberto Mota<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Serviço de Dermatologia e Venereologia, Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

<sup>2</sup>Faculdade de Medicina, Universidade do Porto, Porto, Portugal

**RESUMO** – O crescente número de fármacos empregues na prática dermatológica e venereológica exige do dermatologista um conhecimento atualizado relativo à sua segurança. No caso particular de mulheres grávidas ou que amamentem, a decisão sobre se se deve ou não tratar com um determinado fármaco deve basear-se numa avaliação ponderada dos benefícios para a saúde materna e dos riscos potenciais para o bem-estar fetal ou do lactente. Quando estas doentes necessitam terapêuticas tópicas ou sistémicas, a maioria pode ser adequadamente tratada com opções consideradas seguras e eficazes.

Na primeira parte deste artigo são abordados os dados mais recentes relativos à segurança de alguns dos medicamentos sistémicos mais comumente usados em contexto dermatológico, na mulher em idade fértil.

**PALAVRAS-CHAVE** – Agentes Dermatológicos/uso terapêutico; Aleitamento/efeito dos medicamentos; Complicações na Gravidez/quimioterapia; Doenças da Pele/quimioterapia; Doenças de Pele/tratamento; Gravidez.

## Pregnancy, Lactation and Drugs in Dermatology - Systemic Therapy

**ABSTRACT** – The increasing number of drugs used in dermatological a venereological practice demands from the dermatologist an updated knowledge on their safety. In the case of pregnant women or those breastfeeding, the decision on whether or not to prescribe a particular drug must be based on a thoughtful evaluation of the benefits for maternal health and the potential risks to fetus' or infant's well-being. Whenever these patients require topical or systemic therapies, most can be adequately treated with safe and effective options.

The first part of this article discusses the most recent data on the safety of some of the most commonly used systemic drugs in the dermatological context, in women of childbearing age.

**KEY-WORDS** – Dermatologic Agents/therapeutic use; Lactation/drug effects Pregnancy; Pregnancy Complications/drug therapy; Skin Diseases/drug therapy; Skin Diseases /therapy.

### INTRODUÇÃO

Ao tratar doentes grávidas ou durante o período de aleitamento é fundamental um conhecimento dos potenciais efeitos adversos dos medicamentos sobre o desenvolvimento do feto ou do lactente. O risco de teratogenicidade e a capacidade de cada fármaco ser excretado no leite materno permite, na maioria das ocasiões, optar por alternativas seguras no tratamento de doenças do foro dermatológico em mulheres durante o período gestacional e durante a amamentação.

Este artigo de revisão tem por objetivo abordar os dados disponíveis referentes à segurança (ou falta dela) de alguns dos fármacos mais comumente prescritos em contexto

dermatológico e venereológico nas mulheres em idade fértil. A primeira parte deste artigo aborda os fármacos administrados por via sistémica e a segunda parte irá abordar os fármacos de aplicação local.

### 1. Corticosteróides sistémicos (categoria de risco C pela Food Drug Administration - FDA)

A dexametasona e a betametasona não sofrem metabolização placentária significativa, passando inalterados através da placenta.<sup>1</sup> Já a prednisolona sofre conversão em metabolitos inativos pela placenta humana, o que limita a sua passagem para o embrião/feto, pelo que é a opção

**Correspondência:** Artur Jorge Fernandes César  
Serviço de Dermatologia e Venereologia - Centro Hospitalar São João EPE  
Alameda Prof. Hernâni Monteiro - 4200-319 Porto, Portugal  
Tel.: 00351225512117  
E-mail: arturjfc@gmail.com

**Recebido/Received**  
14 Outubro/14 October 2016  
**Aceite/Accepted**  
14 Novembro/14 November 2016

## Artigo de Revisão

preferida durante a gestação.<sup>2</sup> Alguns estudos apontam um aumento do risco de fendas orofaciais quando os corticosteroídeos são administrados no mês que antecede a concepção e durante o primeiro trimestre de gestação.<sup>3,4</sup> A sua utilização durante a gestação pode resultar ainda em parto prematuro, rotura prematura de membranas, restrição de crescimento intrauterino, diabetes gestacional, hipertensão arterial, pré-eclâmpsia e eclâmpsia. De acordo com o consenso de 2016 da European League Against Rheumatism (EULAR), a prednisolona/prednisona podem ser administradas durante a gravidez na menor dose eficaz possível.<sup>5</sup> O uso de corticosteróides por longos períodos deve ser limitado a doses  $\leq 7,5$  mg/dia de prednisolona/prednisona e devem evitar-se doses superiores a 20mg/dia, mesmo por períodos curtos.<sup>6,7</sup>

Não há evidência de efeitos adversos em recém-nascidos amamentados por mulheres medicadas com corticosteroídeos sistêmicos, embora a maioria destes estudos reflitam dados com doses entre 5-10mg/dia.<sup>8,9</sup> De forma a minimizar a exposição do lactente recomenda-se que as mulheres esperem pelo menos quatro horas após a ingestão do corticosteróide antes de amamentar.<sup>9,10</sup>

### 2. Retinóides sistêmicos (categoria de risco X pela FDA)

A administração de retinóides durante a embriogénese causa malformações no sistema nervoso central, faciais, auditivas, no timo e no coração, pelo que são contra-indicados durante a gravidez.<sup>11,12</sup>

No caso particular da isotretinoína, considerada o retinóide de eleição em mulheres em idade fértil, recomenda-se a exclusão da gravidez antes do início do tratamento, a utilização em simultâneo de duas formas de contraceção durante o tratamento, a execução de testes de gravidez sempre que ocorrer alguma falha nas medidas contraceptivas e que se adie qualquer tentativa de engravidar até pelo menos três meses desde a sua suspensão.<sup>13,14</sup> O uso de isotretinoína durante o aleitamento está também contra-indicado pois as concentrações no leite são significativas.<sup>15</sup> Em virtude da sua imaturidade renal e hepática, os níveis séricos nos lactentes poderiam atingir níveis tóxicos, predispondo a complicações como hepatotoxicidade, aumento da pressão intracraniana, dores ósseas e articulares, e aumento do risco de infeção respiratória.<sup>15</sup>

Importa ter em atenção que a acitretina é convertida no organismo em etretinato, com uma semivida de 168 dias, podendo levar até 3 anos para ser completamente eliminado do organismo.<sup>16</sup> Os riscos teratogénicos prolongados fazem com que a acitretina não seja indicada em mulheres em idade fértil. Apesar de a literatura mostrar que a transferência da acitretina para o leite materno é mínima, este medicamento deve ser evitado durante o aleitamento por causa do potencial tóxico cumulativo nos lactentes.<sup>17,18</sup>

### 3. Anti-histamínicos H1 (categorias de risco B/C pela FDA)

A clorfenamina e a difenidramina são considerados fármacos de primeira linha durante a gravidez (categoria

de risco B pela FDA).<sup>19</sup> Os dados são mais limitados em relação a outros anti-histamínicos H1 não sedativos tais como a clemastina, o dimetindeno, a tripolidina e a mequilazina (categoria de risco B pela FDA). A exposição à hidroxizina durante o primeiro trimestre foi associada a maior risco de fenda palatina, enquanto a prometazina associou-se a risco aumentado de luxação da anca.<sup>20,21</sup> Existe um risco teórico, mas ainda não confirmado, de que o efeito sedativo possa aumentar o risco de síndrome de morte súbita do lactente, sendo por isso preferível recorrer a anti-histamínicos não sedativos durante a amamentação.<sup>15</sup>

A administração de loratadina foi associada a um aumento do risco de hipospádia, contudo esta associação não foi confirmada em estudos subsequentes.<sup>22,23</sup> Nenhum efeito teratogénico foi detetado em humanos com a cetirizina.<sup>24</sup> Pela magnitude da evidência disponível a loratadina continua a ser a primeira escolha e a cetirizina a segunda, entre os anti-histamínicos não sedativos durante a gestação (categoria de risco B pela FDA).<sup>19</sup> Não existem ainda dados relativos à utilização em humanos da desloratadina ou fexofenadina durante a gestação (categoria de risco C pela FDA). A transferência para o leite materno da cetirizina, fexofenadina e loratadina são inferiores a 3,0% da dose materna.<sup>10,25,26</sup> Estes níveis são considerados compatíveis com a amamentação.<sup>17</sup> Contudo, sinais de irritabilidade excessiva, nervosismo e sonolência devem ser motivo para a sua interrupção.<sup>15</sup>

Nenhum dos anti-histamínicos H1 é considerado absolutamente seguro durante a gravidez. No entanto, com algumas exceções, os anti-histamínicos H1 de primeira geração (sedativos) são comparativamente mais seguros na gravidez do que os anti-histamínicos H1 de segunda e terceira geração (não sedativos), sendo que o inverso é verdade para o aleitamento.<sup>15,19,27</sup>

O uso de anti-histamínicos nas duas últimas semanas da gestação associa-se a risco de retinopatia da prematuridade (fibroplasia retrolenticular).<sup>28</sup> Além disso, a sobredosagem oral ou o uso de anti-histamínicos endovenosos nesta fase pode estimular as contrações uterinas e aumentar o risco de hipóxia fetal.<sup>29</sup> Sintomas de abstinência (tremores, irritabilidade, falta de apetite e diarreia) têm sido relatados em recém-nascidos com o uso regular de anti-histamínicos por parte da grávida.<sup>30</sup>

### 4. Analgésicos (categorias de risco B/C pela FDA)

Para o controlo de dor durante a gestação e amamentação, o paracetamol é a primeira escolha e é classificado na categoria de risco B pela FDA por não haver evidência de risco para o feto ou lactente.<sup>19</sup>

Os opióides não devem ser usados na gestação (categoria de risco C pela FDA). Associam-se a risco de depressão respiratória neonatal se usados no período pré-parto, síndrome de abstinência neonatal, espinha bífida, defeitos cardiovasculares e gastrosquise se usados cronicamente durante a gestação.<sup>31-33</sup> Efeitos adversos graves nos lactentes relacionados com a utilização de opióides durante a amamentação

incluem bradicardia, depressão do sistema nervoso central, apneia, sonolência, obstipação e mesmo a morte, estando contraindicados em mulheres a amamentar.<sup>8,17,34-36</sup>

A utilização de anti-inflamatórios não esteróides durante a gestação associa-se a aumento do risco de oligo-hidrânios, defeitos cardiovasculares e de complicações hemorrágicas durante o parto (categoria de risco C pela FDA).<sup>37-39</sup> Contudo, de acordo com o consenso da EULAR, a toma de anti-inflamatórios não esteróides não seletivos pode ser continuada durante o primeiro e segundo trimestres da gestação, enquanto os inibidores seletivos da COX-2 devem ser evitados.<sup>5</sup> A toma de anti-inflamatórios não-esteróides não seletivos e do celecoxib é compatível com a amamentação mas os restantes inibidores seletivos da COX-2 não devem ser administrados neste contexto.<sup>5</sup>

### 5. Antibióticos Sistémicos (categorias de risco B/C/D pela FDA)

As penicilinas, as aminopenicilinas e as cefalosporinas possuem uma extensa evidência que suporta o seu uso como antibióticos de primeira linha durante a gestação (categoria de risco B pela FDA).<sup>7,19,40,41</sup> As concentrações no leite humano são inferiores a 1% da dose materna pelo que estes beta-lactâmicos também podem ser usado com segurança durante a amamentação.<sup>42-45</sup>

Os macrólidos tais como a eritromicina, azitromicina e a claritromicina são antibióticos de segunda linha durante a gestação (categoria de risco B pela FDA).<sup>7</sup> De entre estes, a eritromicina é o fármaco de eleição pela magnitude da evidência de segurança na sua utilização em grávidas. Contudo, o estolato de eritromicina pode causar hepatotoxicidade materna se administrado durante o segundo trimestre, pelo que apenas a eritromicina base ou o etilsuccinato de eritromicina devem ser utilizadas.<sup>46,47</sup> Apesar de considerada segura durante a amamentação, existe uma possível associação reportada na literatura entre o uso de eritromicina durante a amamentação e risco de estenose hipertrófica do píloro no lactente.<sup>48-50</sup> Tendo em conta este risco, a eritromicina deve ser utilizada durante o menor período possível durante a gestação.<sup>17</sup> Apesar de a experiência com a utilização da azitromicina e claritromicina durante a amamentação ser mais escassa em relação à utilização da eritromicina, não foram até agora detetados quaisquer efeitos adversos para o lactente com a utilização destes dois macrólidos.<sup>48,51</sup>

A clindamicina não tem mostrado aumentar o risco de malformações congénitas durante o primeiro trimestre (categoria de risco B pela FDA).<sup>7</sup> Pelo risco de colite pseudomembranosa é de segunda linha em relação aos antibióticos beta-lactâmicos. A clindamicina sofre excreção no leite materno em pequenas concentrações e é considerada segura durante a amamentação.<sup>17,52</sup>

A rifampicina não está associada a um risco acrescido de malformações congénitas sendo o tratamento de eleição da tuberculose na gravidez (categoria de risco C pela FDA).<sup>19</sup> Contudo, pode induzir discrasias hemorrágicas no recém-nascido se administrado no final da gravidez.<sup>53</sup> A

exposição a partir do leite materno não parece resultar em efeitos adversos.<sup>17,54,55</sup>

A clofazimina pode atravessar a placenta e causar descoloração cutânea no feto. Apesar de serem escassos os casos publicados com a utilização deste fármaco durante a gravidez e aleitamento, em nenhum deles foram relatadas malformações congénitas ou efeitos adversos graves nos lactentes (categoria de risco C pela FDA).<sup>56-58</sup> A clofazimina é excretada no leite materno numa proporção estimada de 22% da dose materna.<sup>59</sup> A toxicidade aguda como resultado da ingestão de clofazimina por via do aleitamento é improvável, contudo existem relatos de que o uso pode pela lactante provocar a descoloração da pele no lactente.<sup>59</sup>

A exposição à combinação de sulfametoxazol e trimetoprim aumenta o risco de defeitos do tubo neural e malformações cardiovasculares no primeiro trimestre (categoria de risco C pela FDA).<sup>60</sup> Quando utilizados no período pré-parto aumentam o risco de hiperbilirrubinemia neonatal.<sup>19</sup> O trimetoprim associa-se ainda a risco de fenda labiopalatina, malformações cardíacas e dos membros, parto prematuro, baixo peso ao nascimento e abortamento espontâneo.<sup>61-63</sup> As sulfonamidas são transferidas em baixa concentração para o leite materno, mas devem ser evitadas em prematuros ou recém-nascidos com icterícia ou deficiência de glicose-6 fosfato desidrogenase.<sup>64</sup> O trimetoprim surge no leite em concentrações mais elevadas que o sulfametoxazol, mas não há relatos de efeitos adversos durante a amamentação.<sup>17</sup>

O uso de quinolonas está reservado para grávidas com infeções complicadas (categoria de risco C pela FDA).<sup>19</sup> Nestes casos, a ciprofloxacina e a norfloxacina devem ser as escolhidas. As quinolonas podem danificar as cartilagens e os ossos fetais além de aumentarem o risco de malformações cardíacas, renais e/ou do sistema nervoso central.<sup>7,65,66</sup> A exposição à ciprofloxacina através do leite materno ocorre em doses inferiores às doses terapêuticas em recém-nascidos e não mostrou efeitos adversos.<sup>17</sup> Outras quinolonas, como a ofloxacina, a levofloxacina, e a norfloxacina, mostram ainda menores concentrações no leite materno, parecendo por isso seguras na amamentação.<sup>10</sup>

As tetraciclinas são depositadas nos ossos e nos dentes fetais durante o segundo e terceiro trimestres, resultando em hipoplasia do esmalte e em descoloração amarela dos dentes decíduos que escurece ao longo do tempo.<sup>33</sup> Associam-se ainda a esteatose hepática aguda na grávida, potencialmente fatal durante o terceiro trimestre (categoria de risco D pela FDA).<sup>47</sup> Assim sendo, são contra-indicadas após as 15 semanas de gestação.<sup>19</sup> Não há evidência de que a exposição às tetraciclinas através da amamentação seja prejudicial, mas não devem ser usadas por mais de 3 semanas já que podem resultar em descoloração dentária do lactente.<sup>10,17,44,67,68</sup>

### 6. Antifúngicos sistémicos (categorias de risco B/C pela FDA)

Em caso de infeções por dermatófitos em gestantes, a terbinafina é o tratamento sistémico de primeira linha (categoria de risco B pela FDA).<sup>19</sup> O seu uso eletivo para tratar

## Artigo de Revisão

onicomicoses durante a gravidez não é, contudo, recomendado.<sup>33</sup> A terbinafina é secretada no leite humano e o lactente recebe cerca de 4% da dose materna.<sup>15</sup> Apesar de não haver relatos de efeitos adversos, uma vez que este fármaco é muitas vezes prescrito por períodos prolongados, recomenda-se evitá-lo durante a lactação.<sup>7</sup>

A griseofulvina tem dados de segurança mais limitados (categoria de risco C pela FDA). Em estudos animais aumentou o risco de malformações do sistema nervoso central e esqueléticas, gémeos xifópagos e morte fetal.<sup>33,69</sup> A griseofulvina pode prejudicar o desenvolvimento neonatal devendo ser evitada na amamentação.<sup>7,70</sup>

O fluconazol, cetoconazol e o itraconazol aumentam o risco de malformações craniofaciais, esqueléticas, cardiovasculares e neurológicas durante o primeiro trimestre de gestação em modelos animais (categoria de risco C pela FDA).<sup>71-74</sup> Estes fármacos podem ainda interromper a produção de estrogénios, de progesterona e de testosterona, interferindo com a implantação e aumentando o risco de ambiguidade sexual dos fetos masculinos.<sup>75,76</sup> Entre os imidazóis, o itraconazol parece ter o menor potencial teratogénico.<sup>33</sup> Como a exposição durante a amamentação de fluconazol é inferior às doses terapêuticas em recém-nascidos (16% da dose materna) este fármaco é considerado seguro na amamentação.<sup>15,77</sup> A exposição do lactente ao cetoconazol através do leite humano foi calculada como sendo em média de 0,4% da dose materna e também é considerado seguro durante a amamentação.<sup>78</sup> Em oposição, o itraconazol pode acumular-se no organismo imaturo dos lactentes e por isso, apesar de não haver relatos de efeitos adversos da exposição através do leite, é preferível usar alternativas.<sup>7</sup>

### 7. Antivíricos (categoria de risco B pela FDA)

O aciclovir é o antivírico de eleição durante a gravidez.<sup>79</sup> Apesar de não ser comprovadamente teratogénico em humanos, doses elevadas em modelos animais aumentam o risco de morte fetal e de restrição do crescimento intrauterino.<sup>80</sup> A transferência de aciclovir para o leite materno, resulta em concentrações de 1-8,5% da dose materna, sendo presumivelmente seguras na amamentação.<sup>7,81-83</sup>

Nenhuma teratogenicidade foi demonstrada com a utilização do famciclovir. Dada a capacidade indutora de neoplasias em alguns modelos animais, a sua utilização em grávidas e lactantes só é justificada quando o benefício for superior.<sup>7</sup>

O valaciclovir não tem sido associado a teratogenicidade em modelos animais. Apesar de também não haver relatos de efeitos adversos durante a gravidez em seres humanos, a existência de dados mais limitados leva a que apenas se recomende em grávidas se o potencial benefício para a doente for claro.<sup>7</sup> O valaciclovir é compatível com a amamentação, sendo contudo uma opção de segunda linha em relação ao aciclovir.<sup>10</sup>

### 8. Espironolactona (categoria de risco C pela FDA)

Quando administrada em modelos animais, a espironolactona, causa feminização e hipospádia em fetos de ratos

do género masculino e atrasa a maturação sexual de fetos do género feminino.<sup>7</sup> Apesar de estes efeitos não terem ainda sido observados em seres humanos, a espironolactona não deve ser administrada durante a gravidez.<sup>84,85</sup> O metabolito ativo da espironolactona é detetado no leite materno em doses de apenas 0,2% da dose materna, consideradas compatíveis com o aleitamento.<sup>17,86</sup>

### 9. Metotrexato (categoria de risco X pela FDA)

O metotrexato é contraindicado durante a gravidez. O seu uso por grávidas no primeiro trimestre (mesmo em doses inferiores a 30mg/semana) está associado a malformações congénitas incluindo micrognatia, craniossinostose, orelhas pequenas e de baixa implantação, anormalidades nos membros, gastrointestinais e cardiopulmonares. A administração durante o segundo e terceiro trimestres aumenta o risco de restrição de crescimento intrauterino e de baixo peso ao nascimento.<sup>87-89</sup> A taxa de abortamento durante o tratamento com metotrexato é de aproximadamente 40%, consideravelmente mais elevada do que a observada na população em geral ou mesmo em doentes com doenças autoimunes.<sup>90</sup> Um intervalo mínimo de um a três meses entre a interrupção do metotrexato e a conceção é recomendado.<sup>5,91</sup>

O metotrexato é excretado no leite e, embora as concentrações aqui obtidas sejam baixas, pode acumular-se em recém-nascidos com função renal imatura, devendo por isso ser evitado durante a amamentação.<sup>5,15,92</sup>

### 10. Ciclosporina (categoria de risco C pela FDA)

Sabe-se que apenas quantidades limitadas de ciclosporina atravessam a placenta (5-20%).<sup>93</sup> Apesar de não ser comprovadamente teratogénica, associa-se a um maior risco de baixo peso ao nascimento e prematuridade.<sup>91</sup> Existem centenas de recém-nascidos expostos in utero à ciclosporina, que foram seguidos durante a infância, sem evidência de repercussões ao nível do desenvolvimento neurológico, renal ou imunológico a longo prazo.<sup>94-96</sup> Pelo risco acrescido de hipertensão arterial na gravidez, a ciclosporina deve ser reservada apenas como terapia de resgate por curtos períodos de tempo e na menor dose eficaz possível.<sup>5,19</sup>

A ciclosporina está presente no leite materno, mas nos casos publicados de exposição neonatal através da lactação, não foi detetado qualquer efeito nefrotóxico.<sup>97</sup> Enquanto a Academia Americana de Pediatria recomenda evitar esta medicação durante a amamentação, o consenso da EULAR indica que é compatível com a mesma.<sup>5,17</sup> Caso a mãe opte por amamentar, a criança deve ser submetida à determinação regular dos níveis séricos da ciclosporina e deve ser seguida quanto aos potenciais efeitos adversos.<sup>10,15</sup>

### 11. Micofenolato de mofetilo (categoria de risco D pela FDA)

O micofenolato de mofetilo foi reclassificado em 2007 pela FDA da categoria de risco C para a categoria D na sequência de estudos de farmacovigilância que identificaram um potencial aumento do risco de abortamento espontâneo no

primeiro trimestre e de malformações congénitas incluindo microtia, atresia do canal auditivo externo, fenda labiopalatina, anomalias dos dedos, cardíacas, renais, oculares e do sistema nervoso central.<sup>98-101</sup> A toxicidade ocorreu predominantemente com exposições durante o primeiro trimestre de gestação e é dose-dependente. Há poucos dados sobre a exposição ao micofenolato de mofetilo em fases mais tardias da gravidez, mas pode resultar em alterações hematológicas nos recém-nascidos.<sup>91</sup> Desta forma, o micofenolato de mofetilo não deve ser usado durante a gravidez e a administração deve ser interrompida pelo menos um mês e meio antes da concepção.<sup>5,102</sup>

Estudos com modelos animais mostram uma significativa transferência de micofenolato de mofetilo para o leite de ratos lactantes. Os potenciais efeitos adversos no desenvolvimento neonatal e um aumento da frequência de infeções e linfomas leva a que seja contraindicado durante a amamentação.<sup>5,7</sup>

### 12. Azatioprina (categoria de risco D pela FDA)

A azatioprina é teratogénica em modelos animais e induz anomalias cromossómicas nos linfócitos circulantes, quer nas fêmeas grávidas quer nos seus fetos.<sup>91</sup> Embora atravesse a barreira placentária em seres humanos, não pode ser convertida num metabolito ativo no feto já que o fígado fetal não possui a enzima inosinato de pirofosforilase, necessária para a conversão da azatioprina em mercaptopurina. Os principais riscos identificados em seres humanos durante a gestação são parto prematuro, baixo peso ao nascimento, imunossupressão do recém-nascido e anomalias no desenvolvimento e função de diferentes linhagens hematológicas.<sup>103-105</sup> De acordo com o consenso da EULAR, a administração da azatioprina pode ser continuada em doses até 2mg/kg/dia durante toda a gestação.<sup>5</sup>

Vários estudos têm demonstrado que a azatioprina e seus metabolitos são praticamente indetectáveis no leite materno.<sup>106,107</sup> Os dados sugerem ser segura, mas recomenda-se esperar pelo menos quatro horas após a sua ingestão antes de amamentar e verificar periodicamente o hemograma do lactente.<sup>5,15</sup>

### 13. Hidroxicloroquina (categoria de risco C pela FDA)

A hidroxicloroquina é um dos fármacos de primeira linha no tratamento de grávidas com lúpus eritematoso em fase ativa. Os estudos publicados não identificaram qualquer aumento no risco de malformações congénitas ou toxicidade retiniana.<sup>108-113</sup> De acordo com o consenso da EULAR, a administração da hidroxicloroquina pode ser continuada durante toda a gestação.<sup>5</sup>

A utilização de hidroxicloroquina parece segura durante a amamentação, verificando-se uma exposição mínima do lactente através do leite materno.<sup>5,114,115</sup>

### 14. Dapsona (categoria de risco C pela FDA)

Sabe-se que a exposição durante a gestação não é recomendada, podendo associar-se a hiperbilirrubinemia neonatal e anemia hemolítica no recém-nascido, bem como a

anemia materna em caso de deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase.<sup>19,116</sup> De igual forma, uma vez que existem relatos de casos de recém-nascidos com anemia hemolítica associada ao aleitamento por mulheres medicadas com dapsona, este fármaco não é recomendado durante a amamentação.<sup>17,117</sup>

### 15. Agentes biológicos (categoria de risco B pela FDA)

Os dados relativos à utilização do infliximab em mais de 450 gestações não detetaram qualquer efeito embriotóxico.<sup>118</sup> Não existe transporte transplacentário de infliximab durante o primeiro trimestre e a evidência atual sugere que não é necessário interromper o fármaco em mulheres durante as primeiras 20 semanas de gestação.<sup>5,119</sup> Após esse período, a administração deve ser reservada a casos com indicação estrita pois os níveis sistémicos do fármaco no feto são mais elevados a partir deste período.<sup>5,118</sup> O infliximab permanece detetável no sangue do bebé por mais de seis meses após o parto, expondo-os a um aumento significativo do risco de infeção. Por esse motivo, as vacinas vivas estão contraindicadas nos primeiros seis meses de vida.<sup>120</sup> Sendo que a biodisponibilidade oral é baixa, de acordo com o consenso da EULAR, a administração do infliximab é compatível com a amamentação.<sup>5,119,121,122</sup>

Em aproximadamente 200 gestações avaliadas não houve evidência de efeitos teratogénicos após a administração de adalimumab.<sup>118,119</sup> O consenso da EULAR indica que a administração do adalimumab pode ser continuada até à 20ª semana de gestação e, se estritamente indicado, pode ser utilizado durante toda a gravidez.<sup>5</sup> As vacinas vivas não devem ser administradas a bebés no prazo de cinco meses após a última injeção de adalimumab na mãe devido ao aumento do risco de infeção.<sup>123</sup> Apesar de os potenciais efeitos no lactente durante o tratamento materno com adalimumab não serem conhecidos, o consenso da EULAR indica que a administração do adalimumab é compatível com a amamentação.<sup>5</sup>

Não existe evidência de teratogenicidade em mais de 500 gestações durante a terapêutica com etanercept.<sup>118</sup> De acordo com o consenso da EULAR, a administração de etanercept pode ser continuada até à 30ª-32ª semanas de gestação e, se indicado, pode ser utilizado durante toda a gravidez.<sup>5</sup> Como se admite um efeito inibitório sobre a resposta imunológica dos recém-nascidos, recomenda-se que as vacinas vivas não sejam administradas antes de decorridos quatro meses após a última administração do fármaco à grávida.<sup>119,124</sup> A administração de etanercept durante a amamentação é considerada, no entanto, aceitável.<sup>5,119,125</sup>

Existem dados limitados sobre o uso de ustecinumab durante a gravidez, no entanto os estudos em modelos animais não indicam qualquer efeito no desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou no desenvolvimento pós-natal.<sup>126</sup> Pela falta de evidência em humanos, a administração a mulheres grávidas não é recomendada.<sup>5</sup> As mulheres em idade fértil devem usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e durante pelo menos 15 semanas após

## Artigo de Revisão

o término desta terapêutica.<sup>126</sup> De acordo com o consenso da EULAR, a utilização de ustecinumab durante a amamentação deve ser evitada.<sup>5</sup>

### 16. Imunoglobulina endovenosa (categoria de risco C pela FDA)

Alguns estudos têm demonstrado que a imunoglobulina endovenosa é uma terapia segura que pode ser continuada durante toda a gestação, não tendo sido observados efeitos adversos na gravidez ou mesmo nas crianças expostas *in utero* estudadas a longo prazo.<sup>5,127-130</sup>

Alguns estudos mostram que a imunoglobulina endovenosa é transferida para o leite materno, mas é compatível com a amamentação, não resultando em efeitos adversos para o lactente.<sup>5,131,132</sup>

### 17. Rituximab (categoria de risco C pela FDA)

Mais de 200 gestações com a administração de rituximab no momento da concepção ou no início do primeiro trimestre, não se associaram a risco de malformações congênitas. Contudo, associa-se a uma redução transitória do número de linfócitos B no recém-nascido durante seis meses após a última administração deste fármaco na mãe.<sup>118,130</sup> Assim, recomendam-se medidas contraceptivas eficazes em mulheres sob esta terapêutica e durante um prazo de pelo menos 12 meses após o fim do tratamento.<sup>133</sup> De acordo com o consenso da EULAR, em casos excepcionais, o rituximab pode ser utilizado no período inicial da gestação.<sup>5</sup>

O rituximab é excretado no leite materno e, embora a biodisponibilidade oral seja provavelmente insignificante, pode ter um efeito negativo sobre o trato gastrointestinal imaturo do lactente.<sup>15</sup> Assim sendo, o rituximab deve ser evitado durante a amamentação mas, se utilizado, as contagens de linfócitos B do lactente devem ser periodicamente avaliadas.<sup>5,15</sup>

## CONCLUSÕES

Embora existam certamente dados suficientes sobre várias medicações comumente utilizadas durante a gravidez e lactação, em muitos casos os estudos relevantes continuam a ser escassos. Para as mulheres grávidas ou a amamentar que necessitem de terapêuticas sistêmicas, a maioria pode ser adequadamente tratada com alternativas seguras e eficazes.

A doente grávida ou a amamentar, em última análise, tem sempre a opção de decidir se quer expor o feto ou o lactente a um determinado fármaco e idealmente deve tomar decisões sobre estas questões com base nas informações disponibilizadas pelo médico.

**Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir conflitos de interesse. **Suporte financeiro:** O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa.

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest to declare. **Financing Support:** This work has not received any contribution, grant or scholarship.

## REFERÊNCIAS

1. Blanford AT, Murphy BE. In vitro metabolism of prednisolone, dexamethasone, betamethasone, and cortisol by the human placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 1977;127:264-7.
2. Beitins IZ, Bayard F, Ances IG, Kowarski A, Migeon CJ. The transplacental passage of prednisone and prednisolone in pregnancy near term. *J Pediatr.* 1972; 81:936-45.
3. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ, et al. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197:585.e1-7; discussion 683-4, e1-7.
4. Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisset L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology.* 2000; 62:385-92.
5. Götestam Skorpen C, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75:795-810.
6. Reinisch JM, Simon NG, Karow WG, Gandelman R. Prenatal exposure to prednisone in humans and animals retards intrauterine growth. *Science.* 1978; 202:436-8.
7. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk.* New York: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
8. Ito S, Blajchman A, Stephenson M, Eliopoulos C, Koren G. Prospective follow-up of adverse reactions in breast-fed infants exposed to maternal medication. *Am J Obstet Gynecol.* 1993; 168:1393-9.
9. Ost L, Wettrell G, Björkhem I, Rane A. Prednisolone excretion in human milk. *J Pediatr.* 1985; 106:1008-11.
10. Hale TW, Hartmann PE. *Hale & Hartmann's Textbook of Human Lactation.* Amarillo: Hale Publishing; 2007.
11. Garcia-Bournissen F, Tsur L, Goldstein LH, Staroselsky A, Avner M, Asrar F, et al. Fetal exposure to isotretinoin-an international problem. *Reprod Toxicol.* 2008; 25:124-8.
12. Lam J, Polifka JE, Dohil MA. Safety of dermatologic drugs used in pregnant patients with psoriasis and other inflammatory skin diseases. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59:295-315.
13. Pastuszak A, Koren G, Rieder MJ. Use of the Retinoid Pregnancy Prevention Program in Canada: patterns of contraception use in women treated with isotretinoin and etretinate. *Reprod Toxicol.* 1994; 8:63-8.
14. Schwarz EB, Postlethwaite DA, Hung Y-Y, Armstrong MA. Documentation of contraception and pregnancy when prescribing potentially teratogenic medications for reproductive-age women. *Ann Intern Med.* 2007; 147:370-6.
15. Butler DC, Heller MM, Murase JE. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part II. Lactation. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 70:417.e1-10; quiz 427.
16. Brindley CJ. Overview of recent clinical pharmacokinetic

- studies with acitretin (Ro 10-1670, etretin). *Dermatologica*. 1989; 178:79-87.
17. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*. 2001; 108:776-89.
  18. Rollman O, Pihl-Lundin I. Acitretin excretion into human breast milk. *Acta Derm Venereol*. 1990; 70:487-90.
  19. Murase JE, Heller MM, Butler DC. Safety of dermatologic medications in pregnancy and lactation: Part I. Pregnancy. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 70:401.e1-14; quiz 415.
  20. Kullander S, Källén B. A prospective study of drugs and pregnancy. II. Anti-emetic drugs. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1976; 55:105-11.
  21. Tang Y, Ma C-X, Cui W, Chang V, Ariet M, Morse SB, et al. The risk of birth defects in multiple births: a population-based study. *Matern Child Health J*. 2006; 10:75-81.
  22. Diav-Citrin O, Shechtman S, Aharonovich A, Moerman L, Arnon J, Wajnberg R, et al. Pregnancy outcome after gestational exposure to loratadine or antihistamines: a prospective controlled cohort study. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111:1239-43.
  23. Schwarz EB, Moretti ME, Nayak S, Koren G. Risk of hypospadias in offspring of women using loratadine during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Drug Saf*. 2008; 31:775-88.
  24. Einarson A, Bailey B, Jung G, Spizzirri D, Baillie M, Koren G. Prospective controlled study of hydroxyzine and cetirizine in pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1997; 78:183-6.
  25. Lucas BD, Purdy CY, Scarim SK, Benjamin S, Abel SR, Hilleman DE. Terfenadine pharmacokinetics in breast milk in lactating women. *Clin Pharmacol Ther*. 1995; 57:398-402.
  26. Hilbert J, Radwanski E, Affrime MB, Perentesis G, Symchowicz S, Zampaglione N. Excretion of loratadine in human breast milk. *J Clin Pharmacol*. 1988; 28:234-9.
  27. So M, Bozzo P, Inoue M, Einarson A. Safety of antihistamines during pregnancy and lactation. *Can Fam Physician*. 2010; 56:427-9.
  28. Zierler S, Purohit D. Prenatal antihistamine exposure and retrolental fibroplasia. *Am J Epidemiol*. 1986; 123:192-6.
  29. Broussard CN, Richter JE. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 27:123-51.
  30. Serreau R, Komihia M, Blanc F, Guillot F, Jacqz-Aigrain E. Neonatal seizures associated with maternal hydroxyzine hydrochloride in late pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2005; 20:573-4.
  31. Broussard CS, Rasmussen SA, Reefhuis J, Friedman JM, Jann MW, Riehle-Colarusso T, et al. Maternal treatment with opioid analgesics and risk for birth defects. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 204:314.e1-11.
  32. Yazdy MM, Mitchell AA, Tinker SC, Parker SE, Werler MM. Periconceptional use of opioids and the risk of neural tube defects. *Obstet Gynecol*. 2013; 122:838-44.
  33. Leachman SA, Reed BR. The use of dermatologic drugs in pregnancy and lactation. *Dermatol Clin*. 2006; 24:167-197, vi.
  34. Koren G, Cairns J, Chitayat D, Gaedigk A, Leeder SJ. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet*. 2006; 368:704.
  35. Madadi P, Shirazi F, Walter FG, Koren G. Establishing causality of CNS depression in breastfed infants following maternal codeine use. *Paediatr Drugs*. 2008; 10:399-404.
  36. Naumburg EG, Meny RG. Breast milk opioids and neonatal apnea. *Am J Dis Child*. 1960 1988; 142:11-2.
  37. Källén BAJ, Otterblad Olausson P. Maternal drug use in early pregnancy and infant cardiovascular defect. *Reprod Toxicol*. 2003; 17:255-61.
  38. Schoenfeld A, Bar Y, Merlob P, Ovadia Y. NSAIDs: maternal and fetal considerations. *Am J Reprod Immunol*. 1989 1992; 28:141-7.
  39. Antonucci R, Zaffanello M, Puxeddu E, Porcella A, Cuzzolin L, Pilloni MD, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in pregnancy: impact on the fetus and newborn. *Curr Drug Metab*. 2012; 13:474-90.
  40. Bookstaver PB, Bland CM, Griffin B, Stover KR, Eiland LS, McLaughlin M. A Review of Antibiotic Use in Pregnancy. *Pharmacotherapy*. 2015; 35:1052-62.
  41. Kafetzis DA, Sifas CA, Georgakopoulos PA, Papadatos CJ. Passage of cephalosporins and amoxicillin into the breast milk. *Acta Paediatr Scand*. 1981; 70:285-8.
  42. Benyamini L, Merlob P, Stahl B, Braunstein R, Bortnik O, Bulkowstein M, et al. The safety of amoxicillin/clavulanic acid and cefuroxime during lactation. *Ther Drug Monit*. 2005; 27:499-502.
  43. Matsuda S. Transfer of antibiotics into maternal milk. *Biol Res Pregnancy Perinatol*. 1984; 5:57-60.
  44. Greene HJ, Burkhart B, Hobby GL. Excretion of penicillin in human milk following parturition. *Am J Obstet Gynecol*. 1946; 51:732.
  45. Gouveia A, Borges-Costa J. Sífilis na gravidez. *Rev Soc Port Dermatol Venereol*. 71:513-7.
  46. McCormack WM, George H, Donner A, Kodgis LF, Alpert S, Lowe EW, et al. Hepatotoxicity of erythromycin estolate during pregnancy. *Antimicrob Agents Chemother*. 1977; 12:630-5.
  47. Hautekeete ML. Hepatotoxicity of antibiotics. *Acta Gastro-Enterol Belg*. 1995; 58:290-6.
  48. Goldstein LH, Berlin M, Tsur L, Bortnik O, Binyamini L, Berkovitch M. The safety of macrolides during lactation. *Breastfeed Med Off J Acad Breastfeed Med*. 2009; 4:197-200.
  49. Sørensen HT, Skriver MV, Pedersen L, Larsen H, Ebbesen F, Schönheyder HC. Risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis after maternal postnatal use of macrolides. *Scand J Infect Dis*. 2003; 35:104-6.
  50. Stang H. Pyloric stenosis associated with erythromycin ingested through breastmilk. *Minn Med*. 1986; 69:669-70, 682.

## Artigo de Revisão

51. Bar-Oz B, Bulkowstein M, Benyamini L, Greenberg R, Soriano I, Zimmerman D, et al. Use of antibiotic and analgesic drugs during lactation. *Drug Saf.* 2003; 26:925-35.
52. Smith JA, Morgan JR, Rachlis AR, Papsin FR. Clindamycin in human breast milk. *Can Med Assoc J.* 1975; 112:806.
53. Bothamley G. Drug treatment for tuberculosis during pregnancy: safety considerations. *Drug Saf.* 2001; 24:553-65.
54. Snider DE, Powell KE. Should women taking antituberculosis drugs breast-feed? *Arch Intern Med.* 1984; 144:589-90.
55. Vorherr H. Drug excretion in breast milk. *Postgrad Med.* 1974; 56:97-104.
56. Holdiness MR. Clofazimine in pregnancy. *Early Hum Dev.* 1989; 18:297-8.
57. Lima A, Francisco C, Mendes N, Guerreiro C, Vieira R, Campos A. Doença de Hansen e gravidez. *Rev Soc Port Dermatol Venereol.* 2011; 69:555-60.
58. Lyde CB. Pregnancy in patients with Hansen disease. *Arch Dermatol* 1997; 133:623-7.
59. Venkatesan K, Mathur A, Girdhar A, Girdhar BK. Excretion of clofazimine in human milk in leprosy patients. *Lepr Rev.* 1997; 68:242-6.
60. Matok I, Gorodischer R, Koren G, Landau D, Wiznitzer A, Levy A. Exposure to folic acid antagonists during the first trimester of pregnancy and the risk of major malformations. *Br J Clin Pharmacol.* 2009; 68:956-62.
61. Andersen JT, Petersen M, Jimenez-Solem E, Rasmussen JN, Andersen NL, Afzal S, et al. Trimethoprim Use prior to Pregnancy and the Risk of Congenital Malformation: A Register-Based Nationwide Cohort Study. *Obstet Gynecol Int.* 2013; 2013:364526.
62. Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Maternal use of antibiotics and the risk of orofacial clefts: a nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012; 21:246-53.
63. Yang J, Xie R-H, Krewski D, Wang Y-J, Walker M, Wen SW. Exposure to trimethoprim/sulfamethoxazole but not other FDA category C and D anti-infectives is associated with increased risks of preterm birth and low birth weight. *Int J Infect Dis.* 2011; 15:e336-41.
64. Chung AM, Reed MD, Blumer JL. Antibiotics and breast-feeding: a critical review of the literature. *Paediatr Drugs.* 2002; 4:817-37.
65. Guinto VT, De Guia B, Festin MR, Dowswell T. Different antibiotic regimens for treating asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010:CD007855.
66. Crider KS, Cleves MA, Reefhuis J, Berry RJ, Hobbs CA, Hu DJ. Antibacterial medication use during pregnancy and risk of birth defects: National Birth Defects Prevention Study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2009; 163:978-85.
67. Konicoff NG, Posner AC, Prigot A. Tetracycline in obstetric infections. *Antibiot Annu.* 1955; 3:345-8.
68. Knowles JA. Excretion of drugs in milk - a review. *J Pediatr.* 1965; 66:1068-82.
69. Hale EK, Pomeranz MK. Dermatologic agents during pregnancy and lactation: an update and clinical review. *Int J Dermatol.* 2002; 41:197-203.
70. Métneki J, Czeizel A. Griseofulvin teratology. *Lancet.* 1987; 1:1042.
71. Inman W, Pearce G, Wilton L. Safety of fluconazole in the treatment of vaginal candidiasis. A prescription-event monitoring study, with special reference to the outcome of pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994; 46:115-8.
72. Jick SS. Pregnancy outcomes after maternal exposure to fluconazole. *Pharmacotherapy.* 1999; 19:221-2.
73. Mastroiacovo P, Mazzone T, Botto LD, Serafini MA, Finardi A, Caramelli L, et al. Prospective assessment of pregnancy outcomes after first-trimester exposure to fluconazole. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 175:1645-50.
74. Sorensen HT, Nielsen GL, Olesen C, Larsen H, Steffensen FH, Schønheyder HC, et al. Risk of malformations and other outcomes in children exposed to fluconazole in utero. *Br J Clin Pharmacol.* 1999; 48:234-8.
75. Morita K, Ono T, Shimakawa H. Inhibitory effects of ketoconazole and miconazole on cytochrome P-450-mediated oxidative metabolism of testosterone and xenobiotics in mouse hepatic microsomes--comparative study with cimetidine. *J Pharmacobiodyn.* 1988; 11:106-14.
76. Mason JI, Carr BR, Murry BA. Imidazole antimycotics: selective inhibitors of steroid aromatization and progesterone hydroxylation. *Steroids.* 1987; 50:179-89.
77. Force RW. Fluconazole concentrations in breast milk. *Pediatr Infect Dis J.* 1995; 14:235-6.
78. Moretti ME, Ito S, Koren G. Disposition of maternal ketoconazole in breast milk. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 173:1625-6.
79. Stone KM, Reiff-Eldridge R, White AD, Cordero JF, Brown Z, Alexander ER, et al. Pregnancy outcomes following systemic prenatal acyclovir exposure: Conclusions from the international acyclovir pregnancy registry, 1984-1999. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004; 70:201-7.
80. Stahlmann R, Klug S, Lewandowski C, Bocher G, Chahoud I, Rahm U, et al. Prenatal toxicity of acyclovir in rats. *Arch Toxicol.* 1988; 61:468-79.
81. Taddio A, Klein J, Koren G. Acyclovir excretion in human breast milk. *Ann Pharmacother.* 1994; 28:585-7.
82. Don PC, Kizner R. Excretion of acyclovir in human breast milk. *J Am Acad Dermatol.* 1991; 25:342.
83. Lau RJ, Emery MG, Galinsky RE. Unexpected accumulation of acyclovir in breast milk with estimation of infant exposure. *Obstet Gynecol.* 1987; 69:468-71.
84. Groves TD, Corenblum B. Spironolactone therapy during human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1995; 172:1655-6.
85. Rigó J, Gláz E, Papp Z. Low or high doses of spironolactone for treatment of maternal Bartter's syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 174:297.
86. Phelps DL, Karim A. Spironolactone: relationship between concentrations of dethioacetylated metabolite in



- human serum and milk. *J Pharm Sci.* 1977; 66:1203.
87. Lloyd ME, Carr M, McElhatton P, Hall GM, Hughes RA. The effects of methotrexate on pregnancy, fertility and lactation. *QJM.* 1999; 92:551-63.
  88. Warkany J. Aminopterin and methotrexate: folic acid deficiency. *Teratology.* 1978; 17:353-7.
  89. Nurmohamed L, Moretti ME, Schechter T, Einarson A, Johnson D, Lavigne SV, et al. Outcome following high-dose methotrexate in pregnancies misdiagnosed as ectopic. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205:533.e1-3.
  90. Weber-Schoendorfer C, Chambers C, Wacker E, Beghin D, Bernard N, Network of French Pharmacovigilance Centers, et al. Pregnancy outcome after methotrexate treatment for rheumatic disease prior to or during early pregnancy: a prospective multicenter cohort study. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66:1101-10.
  91. Leroy C, Rigot J-M, Leroy M, Decanter C, Le Mapihan K, Parent AS, et al. Immunosuppressive drugs and fertility. *Orphanet J Rare Dis* 2015; 10:136.
  92. Johns DG, Rutherford LD, Leighton PC, Vogel CL. Secretion of methotrexate into human milk. *Am J Obstet Gynecol.* 1972; 112:978-80.
  93. Bourget P, Fernandez H, Bismuth H, Papiernik E. Transplacental passage of cyclosporine after liver transplantation. *Transplantation.* 1990; 49:663.
  94. Nulman I, Sgro M, Barrera M, Chitayat D, Cairney J, Koren G. Long-term neurodevelopment of children exposed in utero to ciclosporin after maternal renal transplant. *Paediatr Drugs.* 2010; 12:113-22.
  95. Shaheen FA, Sulaiman MH al-, Khader AA al-. Long-term nephrotoxicity after exposure to cyclosporine in utero. *Transplantation.* 1993; 56:224-5.
  96. Cochat P, Decramer S, Robert-Gnansia E, Dubourg L, Audra P. Renal outcome of children exposed to cyclosporine in utero. *Transplant Proc.* 2004; 36:208S-10S.
  97. Nyberg G, Haljamäe U, Frisette-Fich C, Wennergren M, Kjellmer I. Breast-feeding during treatment with cyclosporine. *Transplantation.* 1998; 65:253-5.
  98. Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, et al. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. *Am J Med Genet A.* 2012; 158A:588-96.
  99. Jackson P, Paquette L, Watiker V, Randolph L, Ramathan R, Seri I. Intrauterine exposure to mycophenolate mofetil and multiple congenital anomalies in a newborn: possible teratogenic effect. *Am J Med Genet A.* 2009; 149A:1231-6.
  100. Kim M, Rostas S, Gabardi S. Mycophenolate fetal toxicity and risk evaluation and mitigation strategies. *Am J Transplant.* 2013; 13:1383-9.
  101. Ang GS, Simpson SA, Reddy AR. Mycophenolate mofetil embryopathy may be dose and timing dependent. *Am J Med Genet A.* 2008; 146A:1963-6.
  102. European Medicines Agency. EMA recommends additional measures to prevent use of mycophenolate in pregnancy. 2015. [Accessed July 13, 2016] Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2015/10/WC500195985.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2015/10/WC500195985.pdf).
  103. Dejaco C, Mittermaier C, Reinisch W, Gasche C, Waldhoer T, Strohmmer H, et al. Azathioprine treatment and male fertility in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2001; 121:1048-53.
  104. Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML, Marion JF, Rubin PH, Scherl E, et al. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99:656-61.
  105. Hoeltzenbein M, Weber-Schoendorfer C, Borisch C, Allignol A, Meister R, Schaefer C. Pregnancy outcome after paternal exposure to azathioprine/6-mercaptopurine. *Reprod Toxicol.* 2012; 34:364-9.
  106. Christensen LA, Dahlerup JF, Nielsen MJ, Fallingborg JF, Schmiegelow K. Azathioprine treatment during lactation. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008; 28:1209-13.
  107. Moretti ME, Verjee Z, Ito S, Koren G. Breast-feeding during maternal use of azathioprine. *Ann Pharmacother.* 2006; 40:2269-72.
  108. Ruiz-Irastorza G, Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Khamashta MA. Clinical efficacy and side effects of anti-malarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69:20-8.
  109. Levy RA, Vilela VS, Cataldo MJ, Ramos RC, Duarte JL, Tura BR, et al. Hydroxychloroquine (HCQ) in lupus pregnancy: double-blind and placebo-controlled study. *Lupus.* 2001; 10:401-4.
  110. Abarientos C, Sperber K, Shapiro DL, Aronow WS, Chao CP, Ash JY. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis and its safety in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf.* 2011; 10:705-4.
  111. Radeva-Petrova D, Kayentao K, Kuile FO ter, Sinclair D, Garner P. Drugs for preventing malaria in pregnant women in endemic areas: any drug regimen versus placebo or no treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014:CD000169.
  112. Osadchy A, Ratnapalan T, Koren G. Ocular toxicity in children exposed in utero to antimalarial drugs: review of the literature. *J Rheumatol.* 2011; 38:2504-8.
  113. Klinger G, Morad Y, Westall CA, Laskin C, Spitzer KA, Koren G, et al. Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases. *Lancet.* 2001; 358:813-4.
  114. Nation RL, Hackett LP, Dusci LJ, Ilett KF. Excretion of hydroxychloroquine in human milk. *Br J Clin Pharmacol.* 1984; 17:368-9.
  115. Ostensen M, Brown ND, Chiang PK, Aarbakke J. Hydroxychloroquine in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol.* 1985; 28:357.
  116. Hocking DR. Neonatal haemolytic disease due to dapsone. *Med J Aus.* 1968; 1:1130-1.
  117. Sanders SW, Zone JJ, Foltz RL, Tolman KG, Rollins DE. Hemolytic anemia induced by dapsone transmitted through breast milk. *Ann Intern Med.* 1982; 96:465-6.

## Artigo de Revisão

118. Ostensen M. Safety issues of biologics in pregnant patients with rheumatic diseases. *Ann N Y Acad Sci.* 2014; 1317:32-8.
119. Grunewald S, Jank A. New systemic agents in dermatology with respect to fertility, pregnancy, and lactation. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015; 13:277-89; quiz 290.
120. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, Cortot A, Lee SD, Siegel CA, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11:286-92; quiz e24.
121. European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Remicade®. [Accessed July 14, 2016] Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000240/WC500050888.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000240/WC500050888.pdf).
122. Hyrich KL, Verstappen SM. Biologic therapies and pregnancy: the story so far. *Rheumatol Oxf Engl.* 2014; 53:1377-85.
123. European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Humira®. [Accessed July 14, 2016] Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf).
124. European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Enbrel®. [Accessed July 14, 2016] Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000262/WC500027361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000262/WC500027361.pdf).
125. Berthelsen BG, Fjeldsøe-Nielsen H, Nielsen CT, Hellmuth E. Etanercept concentrations in maternal serum, umbilical cord serum, breast milk and child serum during breastfeeding. *Rheumatology.* 2010; 49:2225-7.
126. European Medicines Agency. SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Stelara®. [Accessed July 14, 2016] Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000958/WC500058513.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000958/WC500058513.pdf).
127. Gan DCC, Welsh B, Webster M. Successful treatment of a severe persistent case of pemphigoid gestationis with antepartum and postpartum intravenous immunoglobulin followed by azathioprine. *Australas J Dermatol.* 2012; 53:66-9.
128. Ahmed AR, Gürçan HM. Use of intravenous immunoglobulin therapy during pregnancy in patients with pemphigus vulgaris. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2011; 25:1073-9.
129. Routsias JG, Kyriakidis NC, Friedman DM, Llanos C, Clancy R, Moutsopoulos HM, et al. Association of the idiotype:antiidiotype antibody ratio with the efficacy of intravenous immunoglobulin treatment for the prevention of recurrent autoimmune-associated congenital heart block. *Arthritis Rheum.* 2011; 63:2783-9.
130. Braunstein I, Werth V. Treatment of dermatologic connective tissue disease and autoimmune blistering disorders in pregnancy. *Dermatol Ther.* 2013; 26:354-63.
131. Achiron A, Kishner I, Dolev M, Stern Y, Dulitzky M, Schiff E, et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2004; 251:1133-7.
132. Palmeira P, Costa-Carvalho BT, Arslanian C, Pontes GN, Nagao AT, Carneiro-Sampaio MMS. Transfer of antibodies across the placenta and in breast milk from mothers on intravenous immunoglobulin. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009; 20:528-35.
133. Ton E, Tekstra J, Hellmann PM, Nuver-Zwart IHH, Bijlsma JWJ. Safety of rituximab therapy during twins' pregnancy. *Rheumatology.* 2011; 50:806-8.