

## REGIMES DE TRATAMENTO COM ANTIMICROBIANOS PARA MASTITE LACTACIONAL: REVISÃO INTEGRATIVA

### *ANTIMICROBIAL TREATMENT REGIMENS FOR LACTATIONAL MASTITIS: AN INTEGRATIVE REVIEW*

Juliane de Melo Dantas  
Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN – Santa Cruz – RN – Brasil  
[julianee\\_dantas@hotmail.com](mailto:julianee_dantas@hotmail.com)

Fernanda Aparecida Soares Malveira  
Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN – Santa Cruz – RN – Brasil  
[fernanda\\_malveira@yahoo.com.br](mailto:fernanda_malveira@yahoo.com.br)

#### RESUMO

**Objetivo:** Identificar regimes de tratamento com antimicrobianos para mastite lactacional descritos na literatura através de revisão integrativa.

**Métodos:** Revisão integrativa da literatura, na qual foi utilizada a base de dados MEDLINE, encontrando-se 18 artigos relevantes relacionados ao tema, que por fim, seguindo os critérios de inclusão e exclusão, constituíram a amostragem 7 publicações.

**Resultados:** Percebe-se que os dados sobre o tratamento da mastite lactacional são limitados e, conseqüentemente, não há um consenso definitivo de qual terapia é mais recomendada, havendo uma variabilidade de grupos e agentes antimicrobianos.

**Conclusões:** Depreende-se que, apesar das limitações dos estudos, os  $\beta$ -lactâmicos penicilinas resistentes às penicilinas e cefalosporinas de primeira geração, são os antimicrobianos mais citados.

**Palavras-Chave:** Mastite. Período Pós-Parto. Lactação. Gestão de Antimicrobianos.

#### ABSTRACT

**Objective:** To detect, applying the integrative review method, treatment regimens that use antimicrobials against lactational mastitis within the literature.

**Methods:** An Integrative literature review, using MEDLINE database, found 18 relevant articles related to the topic. Following the inclusion and exclusion criteria, 7 publications were selected to compose the final sample.

**Results:** It is noticeable that the data on the treatment of lactational mastitis are limited and, consequently, there is no definitive consensus on which therapy is the most recommended, since there is substantial variability of groups and antimicrobial agents.

**Conclusions:** Despite the limitations of the studies, it is surmised that  $\beta$ -lactam penicillins resistant to first generation penicillinases and cephalosporins are the most cited antimicrobials.

**Keywords:** Mastitis. Postpartum Period. Lactation. Antimicrobial Stewardship.

#### 1. Introdução

A mastite lactacional, também conhecida como mastite puerperal, é uma inflamação do tecido mamário com posterior proliferação microbiana, que se desenvolvem após o estabelecimento do fluxo do leite, principalmente nos primeiros três meses de amamentação<sup>1-2</sup>. É relacionada, normalmente, com o ingurgitamento mamário, a drenagem deficiente do leite e o trauma mamilar<sup>3-4</sup>.

A incidência varia, significativamente, entre 5% e 30% das mães que amamentam<sup>5</sup>. Essa variação pode ser justificada pela dificuldade na definição do termo mastite, acarretando em limitações metodológicas, como amostras não representativas e populações selecionadas<sup>6-7</sup>.

Dificuldades na amamentação estão intimamente relacionadas com o desenvolvimento da doença, como bloqueio parcial do ducto do leite resultante da má drenagem, ruptura do mamilo e da aréola, desmame rápido, entre outros fatores maternos e neonatais<sup>3,8</sup>.

O *Staphylococcus aureus* é a bactéria mais frequentemente envolvida. Todavia, outros patógenos também possuem essa capacidade, como *Staphylococcus coagulase-negativo* e, mais raramente, *Escherichia coli* e *estreptococos*<sup>9</sup>. O *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), atualmente, tornou-se um importante patógeno nesse cenário, demandando atenção e olhar diferenciado<sup>8,10,11</sup>.

Os sinais e sintomas típicos da infecção incluem febre, mal-estar e sensibilidade mamária unilateral com edema e eritema característicos<sup>12</sup>. Como envolve o sistema ductal, observa-se o ingurgitamento mamário com obstrução do fluxo do leite e os linfonodos axilares aumentados<sup>1</sup>.

O diagnóstico geralmente é clínico. Em casos de infecção grave adquirida no âmbito hospitalar ou que não responde ao tratamento de suporte e à terapia antimicrobiana empírica inicial, outros exames são realizados, como cultura do leite materno, hemocultura e exames de imagem<sup>13-14</sup>.

As recomendações do manejo inicial envolvem tratamento sintomático para reduzir o processo inflamatório, compressa, massagem, mudança no padrão de amamentação e esvaziamento regular através da amamentação contínua, expressão manual e bomba de extração<sup>9,12,13</sup>. O manejo da infecção compreende as medidas iniciais, acrescido de terapia antimicrobiana<sup>3,14,15</sup>.

Os dados sobre o tratamento da mastite lactacional são limitados. Em geral, é utilizado um tratamento empírico contra o patógeno que provavelmente causa a infecção. Todavia, esquemas de tratamento alternativos com diferentes atividades antimicrobianas ou perfis farmacocinéticos podem estar associados a diferenças na eficácia clínica, efeitos colaterais ou custo<sup>16</sup>.

Portanto, devido não existir um consenso na literatura sobre regimes de tratamento com antimicrobianos, levando à variação e, conseqüentemente, à perda da

qualidade, o presente trabalho teve como objetivo identificar os regimes de tratamento com antimicrobianos para a mastite lactacional.

## **2. Métodos**

### **2.1 TIPO DE ESTUDO**

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura baseada no referencial de Mendes, Silveira e Galvão (2008)<sup>17</sup>, que definem seis etapas, sendo estas: identificação do tema e seleção da hipótese ou questão de pesquisa para a elaboração da revisão integrativa; estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos/amostragem ou busca na literatura; definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados/categorização dos estudos; avaliação dos estudos incluídos na revisão integrativa; interpretação dos resultados; e apresentação da revisão/síntese do conhecimento.

### **2.2 QUESTÃO DE PESQUISA**

A questão norteadora adotada para este estudo foi: quais são os regimes de tratamento com antimicrobianos para mastite lactacional?

### **2.3 BASE DE DADOS**

As buscas foram realizadas na base de dados MEDLINE.

### **2.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO**

Foram incluídos todos os artigos originais, no período entre janeiro de 2015 e agosto de 2020, escritos em inglês com delineamento experimental (ensaios clínicos, randomizados ou não), observacional (estudos de caso-controle, estudos de coorte e estudos retrospectivos e prospectivos) e revisões de literatura com ou sem metanálise, realizados em humanos, nos quais apresentaram regimes de tratamento com antimicrobianos para mastite lactacional.

Foram excluídos artigos com regimes profiláticos ou que tratavam de mastite não-lactacional e outros desfechos.

### **2.5 ESTRATÉGIAS DE BUSCA**

Foi realizada uma pesquisa com os seguintes termos: lactational mastitis OR puerperal mastitis AND treatment.

## 2.6 SELEÇÃO DOS ARTIGOS

A primeira etapa de seleção foi realizada mediante a leitura e análise dos títulos e resumos de todos os artigos identificados, a fim de remover os estudos que não estão claramente relacionados com o tema. Após essa triagem inicial, na segunda etapa, procedeu-se a leitura na íntegra dos estudos selecionados, a qual possibilitou a exclusão dos artigos que não atenderam a proposta da revisão.

## 2.7 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Esse processo envolveu a sintetização das principais informações dos artigos selecionados – como título, autores, ano de publicação, delineamento do estudo, objetivo, resultados e conclusões – em uma planilha, ou seja, os dados de cada estudo foram extraídos em um formulário eletrônico como o Excel para orientar as análises descritivas e críticas.

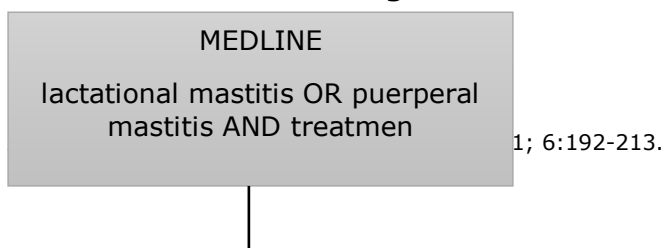
## 2.8 SÍNTESE E ANÁLISE DOS DADOS

A síntese e análise dos dados do presente estudo foram realizadas por meio de uma abordagem descritiva.

## 3. Resultados

Sete estudos preencheram os critérios de inclusão pré-estabelecidos nesta revisão, os quais continham regimes de tratamento com antimicrobianos para mastite lactacional, independentemente do mecanismo de ação (Fluxograma 1).

**Fluxograma 1 - Processo de seleção dos artigos**



**Fonte: Autoria própria (2020).**

Na versão inicial da revisão, foram identificadas 2.476 referências e, após aplicação dos filtros data de publicação e espécies, foram consideradas 106 referências para análise. A pesquisa na base de dados MEDLINE foi finalizada em agosto de 2020, portanto, artigos posteriores a essa data não foram incluídos na revisão.

Na triagem inicial, através da revisão dos títulos e inspeção dos resumos, foram excluídas 88 referências por um ou mais dos seguintes motivos: não relacionada à mastite lactacional; intervenção de interesse não foi usada ou nenhum resultado relevante foi relatado; não escrito em inglês; delineamento não experimental, observacional ou revisão de literatura; e não realizado em humanos.

Foram considerados 18 estudos potencialmente relevantes para inclusão, porém, após leitura na íntegra, foram excluídos 7 estudos com base nos critérios adotados e 4 estudos pela indisponibilidade do texto.

Sabe-se que, dos 7 estudos incluídos na revisão, 71,5% (n=5) apresentam como delineamento do estudo revisão de literatura e 28,5% (n=2) apresentam delineamento observacional retrospectivo (Quadro 1).

**Quadro 1 - Caracterização dos estudos**

| <b>Título do Artigo</b>                                                         | <b>Autores/ano</b>                      | <b>Delineamento do Estudo</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-------------------------------|
| The microbiology and treatment of human mastitis                                | Angelopoulou et al. (2018)              | Revisão                       |
| Breast pain in lactating mothers                                                | Leung (2016)                            | Retrospectivo                 |
| Breast Pain: Engorgement, Nipple Pain, and Mastitis                             | Berens (2015)                           | Revisão                       |
| Management of mastitis and breast engorgement in breastfeeding women            | Pustotina (2015)                        | Revisão                       |
| Postdelivery Emergencies                                                        | Wheaton, Al-Abdullah e Haertlein (2019) | Revisão                       |
| Antibiotics for mastitis in breastfeeding women                                 | Jahanfar, Ng e Teng (2016)              | Revisão                       |
| Puerperal mastitis in the past decade: results of a single institution analysis | Lukassek et al. (2019)                  | Coorte retrospectivo          |

**Fonte: Autoria própria (2020).**

Observando os resultados dos artigos incluídos, tem-se que os grupos de antimicrobianos e os agentes antimicrobianos citados para o tratamento da mastite lactacional são: Penicilinas (ampicilina, amoxicilina, dicloxacilina, flucloxacilina, cloxacilina, amoxicilina - ácido clavulânico, ampicilina - sulbactam), Cefalosporinas (cefalexina, cefradina, cefuroxima), Glicopeptídeos (vancomicina), Macrolídeos (eritromicina), Lincosaminas (clindamicina) e Sulfonamidas (sulfametoxazol - trimetoprima) (Quadro 2).

**Quadro 2 - Principais achados dos estudos**

| <b>Título do Artigo</b>                          | <b>Objetivo</b>                                                                                                                                                                                                                     | <b>Resultados</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Conclusões</b>                                                                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| The microbiology and treatment of human mastitis | Fornecer uma visão geral das descobertas mais recentes sobre carga microbiana envolvida na mastite humana e descrever as terapias disponíveis para tratar a mastite, as quais incluem antimicrobianos, probióticos e bacteriocinas. | Dicloxacilina e flucloxacilina são os antimicrobianos mais adequados para o tratamento da mastite. Cefalosporinas de primeira geração também são aprovadas como terapia de primeira linha, principalmente cefalexina. Em caso de intolerância a penicilina, cefalexina é preferível. Em caso de alergia a | Resistência antimicrobiana aumentou, significativamente, necessidade de identificar terapias alternativas. São necessários mais estudos, como ensaios controlados randomizados para confirmar eficácia das alternativas terapêuticas. |

|                                                                      |                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                      |                                                                                                                                                                  | penicilina, clindamicina é preferível.<br>Não há consenso em relação à duração da antibioticoterapia com recomendações variando entre 7 a 14 dias.<br>Aumento de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à penicilina, resistente a meticilina (MRSA) e resistente a oxacilina (ORSA).                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                  |
| Breast pain in lactating mothers                                     | Investigar os motivos da dor nas mamas em mães lactantes e como pode ser aliviada.                                                                               | Amoxicilina - ácido clavulânico, cloxacilina e cefuroxima são antimicrobianos de escolha para o tratamento da mastite, os quais são compatíveis com a lactação.                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Sem alívio imediato das mamas, pode progredir para mastite/abscesso mamário ou interrupção da amamentação.                                                       |
| Breast Pain: Engorgement, Nipple Pain, and Mastitis                  | Discutir possíveis etiologias, fatores de risco, incidência, diagnóstico diferencial e estratégias de tratamento para ingurgitamento, dor nos mamilos e mastite. | Antimicrobianos resistentes às penicilinas, como dicloxacilina e cefalosporinas são os mais recomendados. Informações sobre a duração da antibioticoterapia são inconclusivas, embora a maioria dos especialistas concorde que 10 a 14 dias de terapia são garantidos. Conhecer os padrões de resistência aos antimicrobianos em sua área específica de prática. Vancomicina ou sulfametoxazol - trimetoprima são recomendados para infecções por MRSA. | Abordagem estruturada e lógica para avaliação da paciente com queixas de amamentação pode auxiliar no diagnóstico diferencial e orientar no tratamento adequado. |
| Management of mastitis and breast engorgement in breastfeeding women | Identificar as melhores abordagens de manejo da mastite lactacional e ingurgitamento mamário intenso no período pós-natal inicial.                               | Penicilinas e cefalosporinas, resistentes às $\beta$ -lactamases, são os antimicrobianos de escolha. Vancomicina deve ser considerado para infecções por MRSA. Duração do tratamento recomendado é 10 a 14 dias associado com amamentação. Diretrizes russas recomendam antibioticoterapia                                                                                                                                                              | Antimicrobianos com supressão temporária da amamentação são mais eficazes do que com a continuação da amamentação no manejo da mastite.                          |

|                                                          |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                          |                                                                                                                                                                         | durante 5 a 7 dias, associado ao uso de bromocriptina e supressão da amamentação.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Postdelivery<br>Emergencies                              | Discutir complicações vivenciadas no pós-parto, como lactação no departamento de emergência, hemorragia pós-parto, embolia de líquido amniótico, endometrite e mastite. | Tratamento ambulatorial de primeira linha inclui dicloxacilina (500 mg quatro vezes ao dia por 10 a 14 dias) ou cefalexina (500 mg quatro vezes ao dia por 10 a 14 dias).<br>Tratamento ambulatorial para MRSA inclui clindamicina (300 mg quatro vezes ao dia durante 10 a 14 dias) ou sulfametoxazol - trimetoprima (um comprimido de dosagem dupla duas vezes ao dia).<br>Tratamento para usuária hemodinamicamente instável, imunossuprimida e falha na antibioticoterapia ambulatorial inclui vancomicina (15-20 mg/Kg/dose a cada 8 - 12 horas). | Médicos de emergência devem possuir competência para reconhecer e tratar as complicações mais comuns no puerpério.                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Antibiotics for<br>mastitis in<br>breastfeeding<br>women | Examinar a eficácia de terapias antibióticas no alívio dos sintomas da amamentação em mulheres que têm mastite.                                                         | Revisão incluiu dois estudos.<br>Primeiro estudo comparou amoxicilina (500 mg três vezes ao dia por 7 dias) e cefradina (500 mg três vezes ao dia por 7 dias).<br>Segundo estudo comparou o esvaziamento da mama sozinho como terapia de suporte versus terapia com antimicrobiana mais terapia de suporte versus nenhuma terapia. Os regimes de tratamento continham penicilina (500.000 UI três vezes ao dia por 6 dias), ampicilina (500 mg quatro vezes ao dia por 6 dias) ou eritromicina (500 mg duas vezes ao dia por 6 dias).                  | Não foi encontrado nenhuma diferença significativa entre amoxicilina e cefradina em termos de alívio dos sintomas e formação de abscesso. Eliminação mais rápida dos sintomas para mulheres que usam antimicrobianos, embora o desenho do estudo seja problemático. Há muita pouca evidência sobre a eficácia de antibioticoterapia e mais estudos são necessários. |

|                                                                                 |                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                      |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Puerperal mastitis in the past decade: results of a single institution analysis | Investigar os patógenos mais comuns da mastite puerperal na última década, terapia, taxa de resistência e eficácia das estratégias de tratamento atuais. | Terapias utilizadas para mastite lactacional e abscesso mamário: flucloxacilina, ampicilina – sulbactam, amoxicilina - ácido clavulânico, clindamicina e cefuroxima. <i>Staphylococcus aureus</i> foi resistente à penicilina na grande maioria dos casos. MRSA foi encontrado em apenas um caso. Manejo conservador foi realizado principalmente com flucloxacilina. | MRSA não foi o principal patógeno responsável por abscessos mamários. Estratégias de tratamento conservador permaneceram constantes durante o período observado. Flucloxacilina foi o antimicrobiano mais utilizado. |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Fonte: Autoria própria (2020).

## 4. Discussão

### 4.1 Esvaziamento da mama

A mastite lactacional ocorre, geralmente, devido a problemas relacionados à amamentação. Por esse motivo é indispensável observar o posicionamento e pega do bebê, o esvaziamento da mama e a produção do leite. A estase mamária, proveniente do bloqueio do ducto do leite e, conseqüentemente, da drenagem insuficiente, é a causa primária da infecção<sup>8,18,19</sup>. Dessa forma, o risco de desenvolver mastite lactacional pode ser reduzido pelo esvaziamento frequente e completo da mama e pela correta técnica de amamentação<sup>20</sup>.

Leung<sup>21</sup>, ao analisar 69 usuárias a partir de registros clínicos recuperados, constatou que ducto bloqueado (n=35) foi a causa mais comum de dor nas mamas em mães lactantes e sem alívio imediato pode progredir para mastite/abscesso mamário ou interrupção da amamentação.

Outros estudos relataram a relevância do esvaziamento, como Pustotina<sup>22</sup> ao afirmar que a drenagem ativa da mama é considerada etapa primordial na gestão da mastite; e Wheaton, Al-Abdullah e Haertlein<sup>23</sup>, ao concluírem que o manejo inicial da mastite inclui esvaziamento frequente da mama através da amamentação contínua, do bombeamento e/ou da expressão manual.

### 4.2 Microbiologia

*Staphylococcus aureus* é a bactéria amplamente relatada como envolvida na mastite lactacional. Kvist et al.<sup>4</sup>, em seu estudo, analisaram o leite materno de 192

mulheres com mastite (casos) e 466 doadoras de leite materno (controles). Como resultado, *S. aureus* e estreptococo do grupo B (GBS) foram mais frequentes nas amostras de mulheres com mastite.

Angelopoulou et al.<sup>24</sup> forneceram uma visão geral sobre carga microbiológica envolvida na mastite humana e concluíram que *Staphylococcus* é o gênero dominante. Além disso, evidenciaram uma disbiose microbiológica associada à doença. Wheaton, Al-Abdullah e Haertlein<sup>23</sup>, em sua revisão de literatura, inferiram que terapia empírica com atividade contra *S. aureus* deve ser iniciada em todos os casos com sintomas superiores há 24 horas.

Nesse contexto, é importante conhecer os padrões de resistência aos antimicrobianos em sua área específica de prática<sup>25</sup>. Angelopoulou et al.<sup>24</sup> citam um aumento significativo da resistência antimicrobiana, *Staphylococcus aureus* resistente à penicilina, resistente à metilina (MRSA) e resistente à oxacilina (ORSA), com necessidade de identificar terapias alternativas.

Em contrapartida, Lukassek et al.<sup>26</sup>, ao analisarem 59 casos de mastite puerperal a partir da revisão retrospectiva de prontuários clínicos, encontraram apenas um caso de MRSA, não sendo o principal patógeno responsável por abscessos mamários.

### 4.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Ingurgitamento mamário se caracteriza como vermelhidão e sensibilidade generalizada, geralmente bilateral, sem associação com sintomas sistêmicos como febre e mialgia, típicos da mastite. Ducto bloqueado é restrito a apenas um segmento com presença de caroço palpável com sensibilidade. Procedimentos como massagem e extração do leite proporcionam alívio, podendo ser diferenciado da mastite pela ausência de achados sistêmicos. Abscesso mamário é uma progressão da mastite com capacidade de expressar pus com área de flutuação e afinamento da pele. Fissura/rachadura mamilar é associada a posicionamento e pega incorreta do bebê. Infecção fúngica se manifesta com mamilo avermelhado e brilhante e aréola com ardência e coceira; nesse caso, a cavidade bucal do bebê também é examinada<sup>21,27</sup>.

### 4.4 MANEJO DA MASTITE LACTACIONAL

#### 4.4.1 Abordagem clínica

Estratégias iniciais de gerenciamento para o tratamento da mastite lactacional incluem drenagem mamária, controle da dor, prevenção de recorrência, cultura do leite, avaliação do bebê e imagem<sup>25</sup>.

Na drenagem mamária é recomendado o esvaziamento eficaz da mama afetada, de preferência com amamentação frequente e contínua. Para o controle da dor é aconselhado o uso de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) como ibuprofeno, que é compatível com a amamentação. Para a prevenção de recorrência é necessário investigar os fatores predisponentes, como trauma mamilar, má drenagem mamária, higiene e cuidados com a bomba de extração. A cultura do leite não é indicada para o primeiro episódio sem fatores de risco com melhora clínica em 48 horas; contudo, é apropriado para episódio recorrente, episódio que não apresenta melhora clínica após 48 horas de terapia antimicrobiana, episódio de alergia, circunstância que envolve bebê prematuro ou doente e casos de alta taxa de resistência na comunidade ou no hospital (possível MRSA). Na avaliação do bebê é recomendado observar processo de sucção e deglutição, posicionamento e pega e cavidade oral quanto anquiloglossia. Exame de imagem, normalmente, não é indicado para mastite, porém é preconizado para episódio com falha do antimicrobiano ou massa mamária. Nos casos de abscesso mamário, o ultrassom é utilizado<sup>25,28</sup>.

Wheaton, Al-Abdullah e Haertlein<sup>23</sup> reforçam em seu estudo o uso de anti-inflamatórios não-esteroidais (AINEs) e compressas frias na gestão inicial da mastite lactacional para alívio sintomático da dor e do edema.

#### 4.5 ANTIBIOTICOTERAPIA

##### 4.5.1 Penicilinas

As penicilinas são classificadas como  $\beta$ -lactâmicos, pois apresentam em sua estrutura um anel  $\beta$ -lactâmico, o qual confere a atividade bactericida. O mecanismo de ação se baseia na inibição da síntese da parede celular bacteriana<sup>29-30</sup>.

De acordo com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), as penicilinas podem ser classificadas em penicilinas naturais ou benzilpenicilinas, aminopenicilinas, penicilinas resistentes às penicilinasases e penicilinas de amplo espectro<sup>41</sup>.

A atividade antimicrobiana das penicilinas naturais apresenta um espectro de ação estreito, atuando, na sua grande maioria, sobre as bactérias gram-positivas. Com a introdução dessas penicilinas como opções terapêuticas, surgiram *S. aureus* resistentes, com elevada taxa de resistência, mediada pela ação de  $\beta$ -lactamases (ou penicilinasases) que hidrolisam o anel  $\beta$ -lactâmico<sup>31-32</sup>.

Ampicilina e amoxicilina, penicilinas semissintéticas, são dois grandes representantes brasileiros das aminopenicilinas. Apresentam bom espectro de ação para bactérias gram-positivas e estreito espectro de ação para bactérias gram-negativas. Com

relação à resistência, houve uma rápida disseminação com produção de  $\beta$ -lactamases<sup>30-33</sup>.

Assim, com o intuito de evitar a resistência antimicrobiana pela ação das  $\beta$ -lactamases, foram desenvolvidas novas moléculas derivadas das penicilinas naturais com a introdução de radicais químicos protetores do anel  $\beta$ -lactâmico<sup>33</sup>. O grupo das penicilinas resistentes às penicilinases é exemplo, tendo como representantes os antimicrobianos oxacilina, meticilina, cloxacilina, dicloxacilina e flucloxacilina. Entretanto, segundo a ANVISA, o único disponível no Brasil é a oxacilina.

As penicilinas resistentes às penicilinases são os antimicrobianos de primeira linha para o tratamento de infecções causadas, principalmente, por *S. aureus* produtores de penicilinases, que não são resistentes à meticilina<sup>34</sup>.

Em seguida, foram desenvolvidas novas penicilinas com a finalidade de aumentar o espectro para bactérias gram-negativas, conhecidas como penicilinas de amplo espectro. No Brasil, os representantes são piperacilina associada com tazobactam e ticarcilina associada ou não com ácido clavulânico<sup>34-35</sup>.

Posterior estratégia criada para evitar a ação das  $\beta$ -lactamases foi a associação de  $\beta$ -lactâmicos com inibidores de  $\beta$ -lactamase. São exemplos de associações que potencializam a ação: amoxacilina com ácido clavulânico, ticarcilina com ácido clavulânico, ampicilina com sulbactam e piperacilina com tazobactam<sup>36</sup>.

Pustotina<sup>22</sup> identificou os melhores manejos para a mastite lactacional em sua revisão de literatura e afirmou que penicilinas resistentes às  $\beta$ -lactamases são os antimicrobianos de escolha. Berens<sup>25</sup> demonstrou que a dicloxacilina, penicilinas resistente às penicilinases, é um dos antimicrobianos mais recomendados.

Outros estudos incluídos nesta revisão corroboram com Pustotina<sup>22</sup> e Berens<sup>25</sup>, em que Angelopoulou et al.<sup>24</sup> descreveram as terapias disponíveis para tratar a mastite e concluíram que dicloxacilina e flucloxacilina são os antimicrobianos mais adequados para o tratamento da mastite. Wheaton, Al-Abdullah e Haertlein<sup>23</sup> registaram, também, que o tratamento ambulatorial de primeira linha para a mastite lactacional inclui dicloxacilina. Lukassek et al.<sup>26</sup> trouxe como manejo conservador principal para a mastite lactacional o uso de flucloxacilina.

Divergente dos outros autores, Leung<sup>21</sup> em seu estudo retrospectivo citou como penicilina resistente à  $\beta$ -lactamase a cloxacilina no tratamento da mastite lactacional. Além das penicilinas resistentes às  $\beta$ -lactamases, aminopenicilinas isoladas ou em associação com inibidores de  $\beta$ -lactamase, foram citadas no tratamento da mastite lactacional a amoxacilina com ácido clavulânico<sup>21</sup>, amoxacilina e ampicilina<sup>9</sup> e amoxacilina com ácido clavulânico e ampicilina com sulbactam<sup>26</sup>.

#### 4.5.2 Cefalosporinas

As cefalosporinas são, também, antimicrobianos  $\beta$ -lactâmicos, portanto, possui na sua estrutura o anel  $\beta$ -lactâmico, responsável pela ação bactericida<sup>37</sup>. São divididas em quatro gerações, de acordo com o espectro de ação<sup>38</sup>.

As cefalosporinas de primeira geração são, principalmente, ativas contra bactérias gram-positivas, que não são resistentes à oxacilina, e apresentam restrita atividade antimicrobiana para bactérias gram-negativas<sup>39</sup>. São representantes dessa geração cefalotina, cefazolina, cefalexina, cefadroxila e cefradina. É uma das primeiras opções terapêuticas para mulheres gestantes, devido ao perfil de segurança<sup>40-41</sup>.

Em relação as de primeira geração, as cefalosporinas de segunda geração apresentam um espectro de ação maior para bactérias gram-negativas<sup>39</sup>. No Brasil, os representantes são cefoxitina, cefuroxima e cefaclor<sup>41</sup>.

Quanto às cefalosporinas de terceira geração, apresentam atividade antimicrobiana elevada para bactérias gram-negativas e são menos ativas contra bactérias gram-positivas<sup>39,42</sup>. Cefotaxima, ceftriaxona e ceftazidima são os representantes brasileiros<sup>41,43</sup>.

As cefalosporinas de quarta geração apresentam um espectro de ação ampliado, sendo bem ativas contra bactérias gram-positivas e negativas. Além disso, são mais resistentes à degradação por  $\beta$ -lactamases<sup>39,43</sup>. O representante brasileiro é a cefepima<sup>41</sup>.

Para infecções por *S. aureus*, sensível à oxacilina, os  $\beta$ -lactâmicos dicloxacilina e flucloxacilina e as cefalosporinas de primeira geração cefalexina e cefazolina são alternativas terapêuticas apropriadas<sup>44</sup>.

Resultados semelhantes ao de Lee et al.<sup>44</sup> para tratamento da mastite lactacional foram relatados no estudo realizado por Pustotina<sup>22</sup>, ao atestar que penicilinas e cefalosporinas, resistentes às  $\beta$ -lactamases, são os antimicrobianos de escolha. Berens (2015)<sup>25</sup> reconheceu que antimicrobianos resistentes às penicilinas, como dicloxacilina e cefalosporinas, são os mais indicados. Angelopoulou et al.<sup>24</sup> afirmaram que cefalosporinas de primeira geração também são aprovadas como terapia de primeira linha, principalmente cefalexina. Wheaton, Al-Abdullah e Haertlein<sup>23</sup> declararam como tratamento ambulatorial preferencial dicloxacilina ou cefalexina.

Jahanfar, Ng e Teng<sup>9</sup>, em sua revisão de literatura, incluíram um estudo comparando amoxicilina e cefradina e concluíram que não ocorreu nenhuma diferença significativa entre os dois antimicrobianos em termos de alívio dos sintomas e formação de abscesso.

Leung (2016)<sup>21</sup> e Lukassek et al. (2019)<sup>26</sup> citaram cefuroxima, cefalosporina de segunda geração no tratamento da mastite lactacional.

#### 4.5.3 Glicopeptídeos

Os glicopeptídeos são antimicrobianos utilizados em ambiente hospitalar, pois são direcionados para microrganismos multirresistentes<sup>45-46</sup>. A vancomicina, representante de grande interesse no mercado nacional, teve sua utilização em maior escala após o surgimento de infecções por MRSA<sup>41,47</sup>.

A vancomicina apresenta múltiplos mecanismos de ação que resultam na inibição da síntese da parede celular bacteriana, gerando um efeito bactericida com alta eficácia<sup>48</sup>.

Entretanto, mesmo contra a vancomicina, sendo um antimicrobiano de reserva, já existem cepas resistentes, como enterococos e estafilococos, requerendo atenção especial por parte da assistência hospitalar<sup>49-51</sup>. Prevenir a formação dessas cepas multirresistentes é uma forma de melhorar o uso racional de antimicrobianos.

A vancomicina é restrita para infecções graves e apresenta um bom espectro de ação para bactérias gram-positivas e infecções por MRSA, ORSA e anaeróbios<sup>45,46,52</sup>.

Fazendo inferência à indicação da vancomicina, Pustotina<sup>22</sup> avaliou abordagens para a mastite lactacional e demonstrou a importância do seu uso nas infecções por MRSA. Em outro estudo, Berens (2015)<sup>25</sup> demonstrou, igualmente, a recomendação para MRSA. Wheaton, Al-Abdullah e Haertlein (2019)<sup>23</sup> aconselharam o uso para tratamento de usuária hemodinamicamente instável, imunossuprimida e em caso de falha na antibioticoterapia ambulatorial.

#### 4.5.4 Macrolídeos

Os macrolídeos são constituídos por um anel macrocíclico de lactona, no qual se ligam radicais como açúcares<sup>53</sup>. O mecanismo de ação se baseia na inibição da síntese proteica bacteriana, através da ligação na porção 50S ribossômica. A eritromicina é um dos principais representantes desse grupo<sup>54-55</sup>.

A atividade antimicrobiana da eritromicina apresenta um espectro de ação amplo, atuando sobre bactérias gram-positivas e negativas e microrganismos atípicos, como *Mycoplasma*, *Legionella* e *Chlamydia*<sup>56-57</sup>.

Somente um estudo incluído nesta revisão abordou macrolídeo como opção terapêutica de tratamento para a mastite lactacional. Jahanfar, Ng e Teng<sup>9</sup>, em sua revisão de literatura, incluíram um estudo comparando esvaziamento da mama sozinho como terapia de suporte *versus* terapia antimicrobiana mais terapia de suporte *versus* nenhuma terapia, sendo a eritromicina um dos regimes de tratamento e concluíram que a eliminação dos sintomas foi mais rápida para as mulheres que utilizaram antimicrobianos.

#### 4.5.5 Lincosaminas

Assim como os macrolídeos, as lincosaminas são inibidoras da síntese proteica nos ribossomos, ligando-se a subunidade 50S, atuando como bacteriostático. A clindamicina é a lincosamina mais importante<sup>58</sup>.

A clindamicina atua sobre infecções por anaeróbios gram-positivas e negativas, característica bem interessante dessa droga<sup>59</sup>. Além do mais, pode ser empregada em infecções de pele por *Staphylococcus* ou *Streptococcus*, incluindo MRSA da comunidade e como alternativa para pacientes alérgicos a penicilina. Geralmente, é utilizada em associação com outros antimicrobianos<sup>60-61</sup>.

Os resultados obtidos neste estudo corroboram com as informações acima citadas, pois Wheaton, Al-Abdullah e Haertlein<sup>23</sup> mencionaram clindamicina para o tratamento ambulatorio por MRSA para a mastite lactacional. Angelopoulou et al.<sup>24</sup> indicaram clindamicina como alternativa para alergia a penicilina. Lukassek et al.<sup>26</sup> apontaram clindamicina como uma das alternativas utilizadas para a mastite lactacional e o abscesso mamário.

#### 4.5.6 Sulfonamidas

As sulfonamidas são substâncias sintéticas, conhecidas como quimioterápicos que podem ou não ser associadas às diaminopirimidinas, também chamadas de potencializadores<sup>62</sup>. Apresentam estrutura química análoga do ácido para-aminobenzóico (PABA), atuando como bacteriostático. Sulfametoxazol é uma das sulfonamidas de maior interesse clínico<sup>41,63</sup>.

O trimetoprima é um dos potencializadores que atua em sinergismo com as sulfonamidas, gerando uma ação bactericida<sup>64</sup>. O mecanismo de ação se dar por meio da inibição da síntese de ácidos nucleicos, a partir da inibição do metabolismo do ácido fólico. As sulfonamidas são inibidoras competitivas da enzima sintetase e o trimetoprima é inibidor da enzima redutase<sup>62,65,66</sup>.

Sulfametoxazol em associação com trimetoprima apresenta uma ação antimicrobiana importante contra bactérias gram-positivas e negativas, MRSA da comunidade, fungos e protozoários<sup>67,68</sup>.

Para o tratamento da mastite lactacional por MRSA, Berens<sup>25</sup> e Wheaton, Al-Abdullah e Haertlein<sup>23</sup> citaram sulfametoxazol em associação com trimetoprima.

#### 4.6 DURAÇÃO DA ANTIBIOTICOTERAPIA

Na literatura, a duração da antibioticoterapia para a mastite lactacional sofre variação, portanto, não há um consenso entre as informações, alternando de acordo com o autor.

Berens<sup>25</sup> recomendou em seu estudo uma variação de 10 a 14 dias de terapia antimicrobiana, embasada no conhecimento de especialistas. Angelopoulou et al.<sup>24</sup> apresentaram em seu estudo uma variação de 7 a 14 dias de antibioticoterapia.

Pustotina<sup>22</sup> evidenciou no seu estudo uma variação de 10 a 14 dias, associado à amamentação. Por outro lado, Diretrizes Russas recomendam antibioticoterapia entre 5 a 7 dias, associado ao uso de bromocriptina e supressão da amamentação.

#### 4.7 COMPATIBILIDADE COM A LACTAÇÃO

A maioria das mulheres que amamentam pode precisar, em curto ou longo prazo, da administração de medicamentos. Nesse sentido, é importante conhecer a compatibilidade dessas drogas com a lactação, além dos riscos, parâmetros de monitorização, alternativas terapêuticas e necessidade da interrupção da amamentação. Os profissionais da saúde não devem confiar exclusivamente nas informações do produto como única fonte de recomendação de segurança, sendo necessário complementar com fontes científicas confiáveis<sup>69</sup> (Quadro 3).

**Quadro 3 – Compatibilidade dos antimicrobianos com a lactação**

| <b>Antimicrobiano</b>           | <b>Website e-lactancia</b> | <b>Website LactMed</b>                  |
|---------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------|
| Ampicilina                      | Risco muito baixo          | Aceitável em mães que amamentam         |
| Amoxicilina                     | Risco muito baixo          | Aceitável em mães que amamentam         |
| Oxacilina                       | -                          | Aceitável em mães que amamentam         |
| Dicloxacilina                   | Risco muito baixo          | Aceitável em mães que amamentam         |
| Flucloxacilina                  | Risco muito baixo          | Aceitável em mães que amamentam         |
| Cloxacilina                     | Risco muito baixo          | Aceitável em mães que amamentam         |
| Amoxicilina – ácido clavulânico | Risco muito baixo          | Aceitável em mães que amamentam         |
| Ampicilina – sulbactam          | Risco muito baixo          | Aceitável em mães que amamentam         |
| Cefalexina                      | Risco muito baixo          | Aceitável em mães que amamentam         |
| Cefradina                       | Risco muito baixo          | Aceitável em mães que amamentam         |
| Cefuroxima                      | Risco muito baixo          | Aceitável em mães que amamentam         |
| Vancomicina                     | Risco muito baixo          | Nenhuma precaução especial é necessária |
| Eritromicina                    | Baixo risco                | Aceitável em mães que                   |

|                               |                   |                                            |
|-------------------------------|-------------------|--------------------------------------------|
|                               |                   | amamentam                                  |
| Clindamicina                  | Risco muito baixo | Medicamento alternativo pode ser preferido |
| Sulfametoxazol – trimetoprima | Risco muito baixo | Bebês saudáveis a termo parece aceitável   |

**Fonte: Website e-lactancia e LactaMed (2020).**

## 5. Conclusões

Pode-se perceber, diante do presente estudo, que o puerpério é um período que apresenta riscos na vida de uma mulher. Nessa perspectiva, para a mastite lactacional, é essencial realizar uma boa história clínica com exame completo da mama e ordenha no intuito de possibilitar direcionamentos assertivos. Devido ao aumento crescente de cepas resistentes, novas terapias antimicrobianas devem ser identificadas e associadas a estudos com maior nível de evidência científica, como estudo clínico randomizado controlado. Até o momento, os  $\beta$ -lactâmicos, penicilinas resistentes às penicilinas e cefalosporinas de primeira geração são os antimicrobianos mais recomendados para o tratamento da mastite lactacional.

## REFERÊNCIAS

1. Ward SL, Hisley SM. Maternal-child nursing: optimizing outcomes for mothers, children and families across care settings. 2nd ed. Philadelphia: F.A. Davis; 2015.
2. Yokoe DS, Christiansen CL, Sands K, Johnson R. Epidemiology of and surveillance for postpartum infections. Emerging infectious diseases. 2011;7(5):837-841.
3. Dixon JM, Khan LR. Treatment of breast infection. BMJ [Internet]. 2011;342. Disponível em: [http://e-lactancia.org/media/papers/Treatment\\_of\\_breast\\_infection\\_\\_\\_The\\_BMJ2011.pdf](http://e-lactancia.org/media/papers/Treatment_of_breast_infection___The_BMJ2011.pdf).
4. Kvist LJ, Larsson BW, Hall-Lord ML, Steen A, Schalén C. The role of bacteria in lactational mastitis and some considerations of the use of antibiotic treatment. Int. Breastfeeding J. 2008;3:6.
5. AMIR LH, Forster DA, Lumley J, McLachlan H. A descriptive study of mastitis in Australian breastfeeding women: incidence and determinants. BMC Public Health. 2007;7(62).
6. VIEIRA GC, Silva LR, Mendes CMC, Vieira TO. Mastite lactacional e a iniciativa Hospital Amigo da Criança, Feira de Santana, Bahia, Brasil. Cad. Saúde Pública. 2006;22(6):1193:1200.
7. Fetherston C. Mastitis in lactating women: physiology or pathology? Breastfeed Rev. 2001;9(1):5-12.

8. Foxman B, D'Arcy H, Gillespie B, Bobo JK, Schwartz K. Lactation mastitis: occurrence and medical management among 946 breastfeeding women in the United States. *Am J Epidemiol*. 2002;155(2):103-114.
9. Jahanfar S, Ng CJ, Teng CL. Antibiotics for mastitis in breastfeeding women. *Sao Paulo Med J*. 2016 May-Jun;134(3):273.
10. Fernández L, Cárdenas N, Arroyo R, Manzano S, Jiménez E, Martín V, et al. Prevenção da mastite infecciosa por administração oral de *Lactobacillus salivarius* PS2 durante a gravidez tardia. *Clin Infect Dis* 2016;62(5):568-573.
11. Schoenfeld EM, McKay MP. Mastite e *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA): a calma antes da tempestade? *J Emerg Med*. 2010;38:e31.
12. Barbosa-Cesnik C, Schwartz K, Foxman B. Lactation mastitis. *JAMA*. 2003;289(13):1609-1612.
13. Spencer JP. Management of mastitis in breastfeeding women. *Am Fam Physician*. 2008;78(6):727-731.
14. Dixon JM. Breast abscess. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2007;68(6):315-320.
15. Arroyo R, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Fernández L, Rodríguez JM. Treatment of infectious mastitis during lactation: antibiotics versus oral administration of *Lactobacilli* isolated from breast milk. *Clin Infect Dis*. 2010;50(12):1551-1558.
16. Mackeen AD, Packard R, Ota E, Speer L. Antibiotic regimens for postpartum endometritis. *Cochrane Database Syst Rev*. [Internet]. 2015 [acesso em: 20 nov. 2020]; 2(2): CD001067. Disponível em: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001067.pub3/full>.
17. Mendes KDS, Silveira RCCP, Galvão CM. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto contexto - enferm**. 2008;17(4):758-764.
18. Amir LH, Cullinane M, Garland SM, Tabrizi SN, Donath SM, Bennett CM, et al. The role of micro-organisms (*Staphylococcus aureus* and *Candida albicans*) in the pathogenesis of breast pain and infection in lactating women: study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2011;22:11-54.
19. Cullinane M, Amir LH, Donath SM, Garland SM, Tabrizi SN, Payne MS, et al. Determinants of mastitis in women in the CASTLE study: a cohort study. *BMC Fam Pract*. 2015;16(1):181.
20. Department of child and adolescent health and development. Mastitis: Causes and management. World Health Organization. 2000. Disponível em: [http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO\\_FCH\\_CAH\\_00.13.pdf](http://whqlibdoc.who.int/hq/2000/WHO_FCH_CAH_00.13.pdf)
21. Leung SS. Breast pain in lactating mothers. *Hong Kong Med J*. 2016 Aug;22(4):341-6. Disponível em: <https://www.hkmmj.org/abstracts/v22n4/341.htm>.

22. Pustotina O. Management of mastitis and breast engorgement in breastfeeding women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016 Oct;29(19):3121-5. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/14767058.2015.1114092>.
23. Wheaton N, Al-Abdullah A, Haertlein T. Postdelivery Emergencies. *Emerg Med Clin North Am.* 2019 May;37(2):287-300. doi: 10.1016/j.emc.2019.01.014. Erratum in: *Emerg Med Clin North Am.* 2020 Nov;38(4):xiii.
24. Angelopoulou A, Field D, Ryan CA, Stanton C, Hill C, Ross RP. The microbiology and treatment of human mastitis. *Med Microbiol Immunol.* 2018 Apr;207(2):83-94. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00430-017-0532-z>.
25. Berens PD. Breast Pain: Engorgement, Nipple Pain, and Mastitis. *Clin Obstet Gynecol.* 2015 Dec;58(4):902-14. Disponível em: [https://journals.lww.com/clinicalobgyn/Abstract/2015/12000/Breast\\_Pain\\_\\_Engorgement,\\_Nipple\\_Pain,\\_and.20.aspx](https://journals.lww.com/clinicalobgyn/Abstract/2015/12000/Breast_Pain__Engorgement,_Nipple_Pain,_and.20.aspx).
26. Lukassek J, Ignatov A, Faerber J, Costa SD, Eggemann H. Puerperal mastitis in the past decade: results of a single institution analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2019 Dec;300(6):1637-1644. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00404-019-05333-3>.
27. Committee on Health Care for Underserved Women, American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 361: Breastfeeding: maternal and infant aspects. *Obstet Gynecol.* 2007 Feb;109(2 Pt 1):479-80.
28. Hale T, Rowe H. Medications in Mothers 'Milk. Plano, TX: Hale Publishing; 2014.
29. Tang SS, Apisarnthanarak A, Hsu LY. Mechanisms of  $\beta$ -lactam antimicrobial resistance and epidemiology of major community- and healthcare-associated multidrug-resistant bacteria. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014;78:3-13.
30. Sousa JS, Machado E, Novais C, et al. Antibióticos. Porto: Universidade Fernando Pessoa; 2016.
31. Drawz SM, Bonomo RA. Three decades of beta-lactamase inhibitors. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23:160-201.
32. Lobanovska M, Pilla G. Penicillin's Discovery and Antibiotic Resistance: Lessons for the Future? *Yale J Biol Med.* 2017;90(1):135-145.
33. Santajit S, Indrawattana N. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *Biomed Res Int.* 2016;2:1-8.
34. Goodman LS, Gilman A, Fonesca AL. As bases farmacológicas da terapêutica. 11th ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil; 2006.
35. Bonomo RA. Beta-Lactamases: A Focus on Current Challenges. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017;7(1).

36. Liu Y, Li R, Xiao X, Wang Z. Molecules that Inhibit Bacterial Resistance Enzymes. *Molecules*. 2019;24(1):43.
37. Lemke TL, Roche VF, Williams DA. Foye's principles of medicinal chemistry. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
38. Brunton LL, Chabner BA, Knollman BC. Goodman & Gilman's pharmacological basis of therapeutics. 12th ed. Nova Iorque; 2011.
39. Sousa JC. Manual de Antibióticos Antibacterianos. 2nd ed. Porto: Edições Universidade Fernando Pessoa; 2006.
40. Spinosa HS, Górniak SL, Bernardi MM. Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária. 4th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.
41. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Antimicrobianos - Bases Teóricas e uso clínico. 2007. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/servicos/saude/control/rede\\_rm/cursos/rm\\_control/opas\\_web/modulo1/conceitos.htm](http://www.anvisa.gov.br/servicos/saude/control/rede_rm/cursos/rm_control/opas_web/modulo1/conceitos.htm).
42. Chaudhry SB, Veve MP, Wagner JL. Cephalosporins: A Focus on Side Chains and  $\beta$ -Lactam Cross-Reactivity. *Pharmacy*. 2019;7(3):103.
43. Patrick GL. An Introduction to Medicinal Chemistry. 5th ed. Oxford: Oxford University Press; 2013.
44. Lee AS, de Lencastre H, Garau J, Kluytmans J, Malhotra-Kumar S, Peschel A, et al. (2018). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18033.
45. Luna CM, Rodríguez-Noriega E, Bavestrello L, Gotuzzo E. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Latin America. *Braz J Infect Dis*. 2010;14(2):119-127.
46. Grace E. Altered vancomycin pharmacokinetics in obese and morbidly obese patients: what we have learned over the past 30 years. *J Antimicrob Chemother*. 2012;67(6):1305-1310.
47. Barg NL, Supena RB, Fekety R. Persistent staphylococcal bacteremia in an intravenous drug abuser. *Antimicrob Agents Chemother*. 1986;29(2):209-211.
48. Ashford PA, Bew SP. Recent advances in the synthesis of new glycopeptide antibiotics. *Chem Soc Rev*. 2012;41:957-978.
49. LEVINE, D. P. Vancomycin: a history. *Clin Infect Dis*. 2006;1:42.
50. Biswas PP, Dey S, Sen A, Adhikari L. Molecular characterization of virulence genes in vancomycin-resistant and vancomycin-sensitive enterococci. *J Global Infect Dis*. 2016;8(1):16-24.
51. Fuchs FD; Wannmacher L. Farmacologia Clínica e Terapêutica. 5th ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017.
52. Martin JH, Norris R, Barras M, Roberts J, Morris R, Doogue M, et al. Therapeutic Monitoring of Vancomycin in Adult Patients: A Consensus Review of the American Society

of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin Biochem Rev.* 2010;31:21-24.

53. Cobos-Trigueros N, Ateka O, Pitart C, Vila J. [Macrolides and ketolides]. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2009;27(7):412-418.

54. Poulsen SM, Kofoed C, Vester B. Inhibition of the ribosomal peptidyl transferase reaction by the mycarose moiety of the antibiotics carbomycin, spiramycin and tylosin. *J Mol Biol.* 2000;304:471-81.

55. Kannan K, Mankin AS. Macrolide antibiotics in the ribosome exit tunnel: species-specific binding and action. *Ann N Y Acad Sci.* 2011;1241:33-47.

56. McGuire JM, Bunch RL, Anderson RC, Boaz HE, Flynn EH, Powell HM, et al. Ilotycin, a new antibiotic. *Schweiz Med Wochenschr.* 1952;82:1064-1065.

57. Omura S. *Macrolide Antibiotics: Chemistry, Biology and Paractice.* 2nd ed. USA: Academic Press; 2002.

58. Verdier L, Bertho G, Gharbi-Benarous J, Girault JP. Lincomycin and clindamycin conformations. A fragment shared by macrolides, ketolides and lincosamides determined from TRNOE ribosome-bound conformations. *Bioorg Med Chem.* 2000;8(6):1225-1243.

59. Spizek J, Rezanka T. Lincomycin, clindamycin and their applications. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2004;64:455-64.

60. Abbas A, Nirwan PS, Srivastava P. Prevalence and antibiogram of hospital acquired-methicillin resistant *Staphylococcus aureus* and community acquired-methicillin resistant *Staphylococcus aureus* at a tertiary care hospital National Institute of Medical Sciences. *Community Acquir Infect.* 2015;2:13-15.

61. Castellano MGJ, Perozo MAJ, Molero CMJ, Montero ASC, Primera RFJ. Resistencia a la clindamicina inducida por eritromicina en cepas de *Staphylococcus aureus* de origen clínico. *Kasmera.* 2015;43(1):13-15.

62. Vicente D, Pérez-Trallero E. Tetraciclinas, sulfamidas y metronidazol. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.* 2010;28(2):122-130.

63. Liang X, Wang Z, Wang C, Wen K, Mi T, Zhang J, et al. A proof-of-concept receptor-based assay for sulfonamides. *Analytical Biochemistry.* 2013;438(2):110-116.

64. Cordeiro GA, Zamora PP, Nagata M. Determinação de misturas de sulfametoxazol e trimetoprima por espectroscopia eletrônica multivariada. *Quím. Nova.* 2008;31(2):254-260.

65. Viegas-Junior C, Danuello A, Bolzani VS, Barreiro EJ, Fraga CA. Molecular hybridization: a useful tool in the design of new drug prototypes. *Curr. Med. Chem.* 2007;14(17):1829-1852.

66. Focks A, Klasmeier J, Matthies M. Mechanistic link between uptake of sulfonamides and bacteriostatic effect: Model development and application to experimental data from two soil microorganisms. *Environmental Chemistry.* 2010;29(7):1445-1452.

67. Walsh C. Antibiotics: Actions, Origins, Resistance. Washington: ASM Press; 2003.
68. Mostafa MG, Fatma AR, Helmy IH, Marwa GE, Sally SZ. Synthesis, anticancer and radiosensitizing evaluation of some novel sulfonamide derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* 92, 682-692, 2015.
69. Amir LH, Bearzatto A. Overcoming challenges faced by breastfeeding mothers. *Aust Fam Physician*. 2016 Aug;45(8):552-6.
70. E-lactancia. Disponível em: <http://www.e-lactancia.org/>. Acesso em: 20 nov. 2020.
71. Banco de dados de medicamentos e lactação (LactMed). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/>. Acesso em: 20 nov. 2020.