

Uso de galactagogos na prática clínica para o manejo do aleitamento materno

Use of galactagogues in the practical clinical for the management of breastfeeding

Roberto Gomes Chaves¹, Joel Alves Lamounier², Luciano Borges Santiago³, Graciete Oliveira Vieira⁴

RESUMO

Galactagogos são substâncias que auxiliam o início e a manutenção da produção adequada de leite, porém, alguns autores têm adotado o termo galactogogo. Nesta revisão foram selecionados artigos nos bancos de dados eletrônicos PubMed, Medline, Lilacs e SciELO nos últimos 10 anos, nas línguas portuguesa e inglesa, utilizando os descritores aleitamento materno, lactação, transtornos da lactação, uso de medicamentos. Os fármacos galactagogos utilizados atualmente são antagonistas dopaminérgicos, que aumentam a prolactina sérica. Os mais conhecidos são metoclopramida e domperidona. O mecanismo de ação de alguns medicamentos e de plantas com relato de efeito galactagogo ainda são desconhecidos. Antes de indicar galactagogos é necessário avaliar frequência e técnica da amamentação; uma vez que, a baixa produção do leite pode estar associada com técnica inadequada da amamentação, esvaziamento incompleto das mamas e baixa frequência das mamadas. Por conseguinte, grande parte dos problemas em aleitamento materno pode ser prevenido e solucionado com conhecidas práticas que mantenham a lactação fisiológica, como amamentação sob livre demanda, pega adequada do complexo aréolo-mamilar e esvaziamento das mamas.

Palavras-chave: Aleitamento Materno; Transtornos da Lactação; Preparações Farmacêuticas.

ABSTRACT

Galactagogues are substances that help the beginning and the maintenance of the adequate output of milk, by, some authors has adopted the term galactogogue. In this revision were selected articles in the electronic databases PubMed, Medline, Lilacs and SciELO in the last 10 years, in the English and Portuguese languages, utilizing the descriptors breastfeeding, lactation, perturbations of the lactation, use of medicines. The medicines galactagogues utilized at present are dopamine antagonists which increase the level of prolactin. The most know medicines are metoclopramide and domperidone. The mechanisms of action of some medicines and of plants with accounts of effect galactagogue are still unknown. Despite of easier and comfortable, the prescription of galactagogues should not be used for replace the correct management of problems related to the breastfeeding. Like this most of the problems in maternal breast-feeding can be prevented and solved with practical acquaintances that maintain the physiological lactation, as breastfeeding under free demand, adequate suckling and emptying of the breast.

Key words: Breast Feeding; Lactation Disorders; Pharmaceutical Preparations.

Endereço para correspondência:
Roberto Gomes Chaves
Rua Mariângela Medeiros, 50
B: Centro
Itaúna - MG
Brasil
Email: robertogchaves@uol.com.br

INTRODUÇÃO

A amamentação deve ser incentivada devido aos seus conhecidos benefícios para a criança, para a mãe e para a sociedade. Contudo, existem situações em que as mães necessitam de auxílio para o exercício desta prática. Dentre as dificuldades mais freqüentemente relatadas pelas mães, está a percepção de baixa produção de leite.¹ As mães de prematuros tendem a produzir um volume de leite insuficiente para atender às necessidades nutricionais do seu filho.² Desafio maior é enfrentado por mães adotivas que desejam amamentar, pois suas mamas não foram adequadamente estimuladas, do ponto de vista hormonal, para a lactação. Nestes casos, freqüentemente os médicos são questionados acerca da necessidade de uso de alimentos, plantas ou medicamentos para promover aumento do volume lácteo.³ A compreensão dos efeitos terapêuticos destas substâncias e a decisão de utilizá-las ou não deve estar embasada no conhecimento do funcionamento dos processos envolvidos na secreção e ejeção do leite.

MÉTODOS

Foram selecionados artigos nos bancos de dados eletrônicos PubMed, Medline, Lilacs e SciELO nos últimos 10 anos, nas línguas portuguesa e inglesa, utilizando os descritores aleitamento materno, lactação, transtornos da lactação, preparações farmacêuticas, metoclopramida, domperidona, sulpirida. Também foram utilizados livros textos recentes e alguns artigos-chave selecionados a partir de citações em outros artigos.

FISIOLOGIA DA LACTAÇÃO

Lactogênese é o processo pelo qual a glândula mamária desenvolve a capacidade de produzir leite.⁴ Tal processo ocorre em duas etapas, sendo a primeira iniciada entre a 10^a e a 22^a semana de gestação, denominada lactogênese I.⁵ Nesta fase a mama está pronta para produzir leite, porém o faz em pequena quantidade devido à presença de altos níveis de progesterona produzidos pela placenta.⁶ Após o parto ocorre a expulsão da placenta seguida de queda drástica dos níveis de progeste-

rona e consequente elevação dos níveis séricos de prolactina.⁷ Entre 24 a 48 horas a mama se torna intumescida por causa da migração de água atraída pela força hiperosmolar da lactose, com seqüente dilatação dos alvéolos e ductos.⁶ Neste momento inicia-se a lactogênese II, caracterizada pela secreção mais volumosa de leite.⁴ A partir de então, a regulação da secreção de leite passa a ser realizada no próprio local da produção, ou seja, o controle, até então endócrino, passa a ser autócrino.⁶ Nesta fase, chamada galactopoiese, o volume de leite secretado é determinado pelo estímulo produzido pelo esvaziamento das mamas.⁷

Prolactina

A prolactina é secretada pela pituitária anterior em resposta à estimulação mamilar, tendo sua secreção inibida por estímulo hipotalâmico mediada parcialmente pela dopamina. A concentração sérica de prolactina aumenta durante a gravidez, variando de 10µg/L nas não grávidas até 200 µg/L após 37 semanas.⁵ Nas mães que amamentam, os níveis basais permanecem elevados e ocorrem picos séricos com a estimulação mamilar. Caso a mãe não esteja amamentando, os níveis séricos de prolactina retornam aos níveis pré-gravídicos em duas a três semanas após o parto.⁴ Estudos enfatizam a ausência de correlação direta entre níveis basais e picos de prolactina sérica com o volume de leite produzido.^{4,8} Fatores autócrinos exerceriam um papel mais importante neste sentido.⁸ Acredita-se que a prolactina tenha apenas um papel facilitador na produção de leite. Assim, apesar da prolactina ser necessária para a secreção de leite, sua concentração plasmática não regula diretamente a síntese e a secreção láctea.⁴

Ocitocina

A sucção do complexo aréolo-mamilar pelo lactente promove estímulo de neurônios sensoriais locais que emitem impulsos nervosos aferentes ao hipotálamo, levando a secreção de ocitocina pela pituitária posterior. A ocitocina secretada é levada, através do sangue, até as glândulas mamárias, onde se liga a receptores específicos nas células mioepiteliais promovendo sua contração e consequente expulsão do leite dos alvéolos para os duc-

tos e seios subareolares. Este processo é chamado reflexo de ejeção do leite.⁴ A secreção de ocitocina é inibida por catecolaminas que são liberadas em situações de estresse ou dor.⁹ Há evidência que a prevenção e o tratamento de situações que exponham a nutriz ao estresse psíquico ou à dor são fundamentais para o sucesso da amamentação.⁹

Inibidor de feedback da lactação (IFL)

Trata-se de uma glicoproteína de baixo peso molecular sintetizada pela glândula mamária e secretada para o leite. Esta substância bloqueia de forma reversível a síntese de proteínas pelas células mamárias. O IFL acumula-se nos alvéolos mamários entre as mamadas, bloqueando a secreção protéica. Quando a mama é esvaziada, rapidamente o bloqueio termina e as células mamárias reiniciam a produção de proteína e lactose, responsáveis pelo volume do leite.⁵ Desta forma, a ação do IFL parece explicar o efeito do esvaziamento mamário na produção láctea.

Regulação do volume de leite

Logo após o nascimento, pequeno volume de leite é produzido, 37 a 169 ml de colostro durante as primeiras 48hs.¹⁰ A partir do 5º dia após o parto, uma mulher pode produzir de 500 a 750 ml de leite diariamente, e após o 14º dia, de 700 a 1000 ml diariamente.¹¹ Mães de gêmeos ou trigêmeos podem produzir 2 litros ou mais de leite por dia¹², revelando que mecanismos fisiológicos podem adaptar a produção de leite às necessidades nutricionais dos lactentes.

Os lactentes podem regular o volume de leite produzido pela mãe através dos seguintes mecanismos:

- frequência das mamadas: um aumento na frequência das mamadas está associado ao aumento do volume de leite secretado.¹²
- esvaziamento completo das mamas: O esvaziamento mamário remove o IFL permitindo maior secreção de leite.⁵ Urge lembrar que para que ocorra o esvaziamento mamário é crucial que a pega do complexo aréolo-mamilar seja realizada de forma adequada pelo lactente. Este procedimento também evita o trauma mamilar e conseqüente dor, sintoma associado à inibição do reflexo de ejeção.

GALACTAGOGOS

Galactagogos são substâncias que auxiliam o início e a manutenção da produção adequada de leite.¹³ Alguns autores têm adotado o termo “galactogogo” com o mesmo significado.^{3,13,14} Um respeitado dicionário da língua portuguesa¹⁵ e as publicações mais recentes^{5,16} referem-se às estas substâncias como “galactagogos”. Assim, optamos por adotar esta terminologia. Substâncias com relatos de propriedades galactagogas são frequentemente utilizadas durante o período de amamentação com intuito de elevar a produção de leite.⁵ Westfall¹⁷ realizou estudo qualitativo sobre uso de ervas galactagogas. Em amostra de 23 mulheres, apenas 4 relataram baixa produção de leite. Contudo, 14 nutrizas (60,9%) utilizaram substâncias com intuito de aumentar a produção láctea, incluindo alimentos, plantas e medicamentos. Os fármacos galactagogos utilizados atualmente são antagonistas dopaminérgicos. Eles aumentam a prolactina sérica neutralizando a influência inibitória da dopamina sobre a secreção de prolactina.⁵ O mecanismo de ação de alguns medicamentos e de plantas com relatos de efeito galactogogo ainda são desconhecidos.³

Anderson e Valdés⁵ realizaram extensa revisão sobre estudos que procuraram determinar a eficácia dos galactagogos baseados no aumento do volume de leite ou no ganho ponderal dos lactentes. Os autores concluíram que a maioria das publicações sobre os galactagogos não foi baseada na moderna padronização da medicina baseada em evidências, incluindo trabalhos duplo-cegos, randomizados e controlados com placebo. Muitos estudos foram realizados antes do conhecimento acerca das técnicas corretas de aleitamento e da necessidade da amamentação sob livre demanda.

METOCLOPRAMIDA

A metoclopramida foi inicialmente comercializada na Europa como antipsicótico e posteriormente nos Estados Unidos como gastrocinético.⁵ Seu efeito galactogogo foi descrito pela primeira vez em 1975, sendo o primeiro estudo realizado para comprovação deste efeito em 1979.¹⁸ A dose mais utilizada para indução da lactação tem sido 10 mg, 3 vezes ao dia. Contudo, dosagens de 10 mg, 2 e 4 vezes ao dia têm sido prescritas.⁵

Dentre os fármacos com propriedades galactagogs, a metoclopramida é o mais estudado. Contudo, a maioria dos estudos não foi baseada nos princípios modernos da medicina baseada em evidência. Na extensa revisão realizada por Anderson e Valdés⁵, apenas 4 estudos contemplaram tais princípios (Quadro 1).

DOMPERIDONA

A domperidona é um fármaco aprovado, no Brasil, para uso como gastrocinético, com propriedade de elevar a prolactina sérica devido ao efeito antidopaminérgico. Em mulheres não grávidas, o aumento da prolactina sérica com uso de domperidona é menor que o efeito da metoclopramida na mesma dose. Porém, em multíparas seus efeitos são similares.²³

Na avaliação da eficácia galactagoga da domperidona, apenas uma publicação foi considerada metodologicamente adequada.⁵ Neste estudo²⁴ vinte mães de prematuros não produziram leite suficiente para seus filhos após orientações extensivas fornecidas por profissionais capacitados. Todas foram ordenhadas com bomba de extração de leite Medela Lactina em ambas as mamas, sendo administrado domperidona 10mg (n=11) ou placebo (n=9) três vezes ao dia por 7 dias. Os níveis de prolactina sérica eram similares entre os grupos no início do tratamento. No 5º dia de terapia a prolacti-

na sérica no grupo tratado aumentou para 119µg/L comparado a 18µg/L no grupo placebo. Os níveis séricos de prolactina retornaram aos valores basais em ambos os grupos 3 dias após a suspensão do tratamento. A média diária de aumento da produção de leite nos dias 2 a 7 foi de 45% e 17% para as mulheres que usaram domperidona e placebo, respectivamente. Porém, as usuárias de domperidona possuíam produção láctea maior que aquelas que usaram placebo. Quatro mulheres do grupo da domperidona não completaram o estudo. Não foi realizado seguimento após a suspensão do fármaco para avaliação do efeito da ação galactagoga da domperidona no sucesso da amamentação ou ganho de peso do lactente.

Anderson e Valdés⁵ acreditam que a grande diferença entre a produção láctea basal no início do estudo, maior no grupo da domperidona, possa ter contribuído para o melhor resultado neste grupo. Estes autores criticam também a elevada perda ocorrida no grupo da domperidona (36%). Tais questões comprometem os resultados do estudo. Assim, não há evidência inequívoca da eficácia da domperidona como galactagogo.

SULPIRIDA

Sulpirida é um antagonista dopaminérgico usado como antidepressivo e antipsicótico. Atua sobre receptores D2, D3 e D4 promovendo aumento dos

Quadro 1 - Estudos que avaliaram o efeito galactagogo da metoclopramida

Tipo de estudo	Tamanho da amostra	Início do estudo	Duração do uso (dias)	Resultados	Referências
Duplo-cego, Randomizado, Controlado com placebo	20	1º dia pós parto	7	Não houve diferença no tempo de amamentação após avaliação com 10 dias, 6 semanas e 3 meses	Lewis et al, 1980 ¹⁹
Duplo-cego, Randomizado, Controlado com placebo	13	1º dia pós parto	8	Houve aumento significativo do volume de leite no grupo que usou metoclopramida*	De Gezelle et al, 1983 ²⁰
Duplo-cego, Randomizado	50	29 a 100 dias pós parto	10	Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos em relação ao tempo de AM ou ganho de peso dos lactentes	Seema et al, 1997 ²¹
Duplo-cego, Randomizado, Controlado com placebo	60	4º dias pós parto	10	Não houve diferença no volume de leite produzido entre os grupos ou no tempo de amamentação	Hansen et al, 2005 ²²

* Anderson e Valdés⁵ colocam em dúvida os resultados deste estudo devido à ausência de informação sobre o tipo de dieta recebida pelo lactente, assim como sobre o relato do número de mamadas ao dia.

níveis de prolactina sérica semelhante aos demais galactagogos.⁵ A dose habitual para iniciação da lactação é 50 mg, 2 a 3 vezes ao dia.¹³

Uma revisão que analisou os estudos realizados para testar o efeito galactagogo da sulpirida encontrou falhas como perda elevada da amostra, falta de registro sobre volume dos suplementos alimentares utilizados, estudo apenas nos níveis de prolactina sérica, ausência de menção sobre informação acerca das técnicas de manejo da lactação.⁵ Contudo, um estudo²⁵ sugere fortemente que puérperas sem produção de leite são candidatas a usarem galactagogos.

OUTROS FÁRMACOS E ERVAS

Outros fármacos com relato de ação galactagoga são a clorpromazina, o hormônio de crescimento e o hormônio secretor de tireotropina (TRH), porém há necessidade de maior experiência clínica para que sejam recomendadas com este fim.¹³ O antipsicótico clorpromazina possui uso muito limitado como galactagogo devido ao risco potencial de efeitos colaterais.²⁶ Apenas um estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo avaliou o efeito galactagogo do hormônio de crescimento, sendo encontrado aumento significativo do volume de leite nas mulheres do grupo de tratamento ($p < 0,02$).²⁷ O único estudo que procurou avaliar o uso de TRH como galactagogo é passível de críticas por não ser um estudo cego, além da não utilização de placebo.²⁸

A ocitocina na forma de medicamento foi disponibilizada para uso nasal com intuito de reduzir o ingurgitamento mamário, devido sua ação estimulante da contração das células mioepiteliais das glândulas mamárias. A experiência clínica negativa e conseqüente baixo uso motivou a suspensão da comercialização deste fármaco em vários países.⁵ Contudo, recente estudo sugere que o uso da ocitocina spray nasal pode auxiliar a ejeção do leite em mulheres tetraplégicas que tenham perdido a conexão neuronal entre os mamilos e o hipotálamo.²⁹

Produtos naturais como o fenogreco (*Trigonella foeniculum-graecum*), cardo santo (*Cnicus benedictus*), funcho (*Foeniculum vulgare*), framboesa (*Rubus idaeus*) e urtiga (*Urtica dióica*) têm sido utilizados como recurso para aumentar o volume

de leite produzido.³⁰ Bingel e Farnsworth³¹ documentaram mais de 400 espécies de plantas que têm sido utilizadas com intuito de auxiliar na lactação. Contudo, não há comprovação científica que quaisquer destas substâncias sejam eficazes como galactagogos.

Avaliação da segurança

A medida mais utilizada para avaliar a segurança do uso de fármacos durante a lactação é a dose relativa no lactente.¹⁶ Esta medida é uma estimativa da porcentagem da dose materna recebida pelo lactente através do leite. Esse valor é expresso em porcentagem da dose materna e corresponde à proporção da dose materna recebida pelo lactente. Usualmente, a dose relativa do lactente deve ser menor que 10% para que o fármaco seja considerado seguro. O fármaco é considerado de risco elevado para efeitos adversos em lactentes quando este valor supera 25%.³²

Em relação aos fármacos galactagogos, os valores das doses relativas no lactente são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1 – Dose relativa no lactente dos principais fármacos galactagogos

Fármaco	Dose relativa no lactente (%)
Metoclopramida	1 – 2
Domperidona	0,04 – 0,08
Sulpirida	0,9

Fonte: Adaptado de Anderson e Valdés⁵

Anderson et al.³³ realizaram estudo de revisão sobre os efeitos adversos sobre os lactentes de fármacos utilizados pela nutriz. Não foram encontrados relatos de efeitos adversos de fármacos utilizados como galactagogos. Contudo, alguns estudos consideram que a segurança do uso de antagonistas dopaminérgicos como galactagogos ainda não foi bem estudada.^{5,13}

Kaupilla et al.³⁴ citam relato materno de desconforto abdominal em seu filho após medicada com metoclopramida. Há relato de aumento dos níveis séricos de prolactina em lactentes durante uso materno de metoclopramida.³⁵ Uma preocupação teórica descrita em bula é o risco de depressão materna durante o uso de metoclopramida. O uso des-

te fármaco por período maior que 4 semanas pode elevar o risco de efeitos colaterais como depressão, contudo, há relatos de várias mães que fizeram uso por meses sem relato de efeitos adversos.⁵

A domperidona apresenta menor lipossolubilidade e maior peso molecular que a metoclopramida, o que a torna menos permeável à barreira hematoencefálica e, portanto, mais segura que esta última devido ao menor risco de efeitos extrapiramidais. Além disto, atinge baixos níveis no compartimento lácteo.³⁶ Contudo, este fármaco não está disponível para uso nos Estados Unidos da América. O Food and Drug Administration, órgão norte-americano que regulamenta e autoriza a comercialização de fármacos, justifica sua proibição devido aos relatos de arritmia cardíaca, parada cardíaca e morte após seu uso endovenoso.⁵ Esta proibição tem sido questionada, pois os níveis séricos de domperidona após administração oral é muito inferior àqueles atingidos após uso endovenoso.³⁷

Não há relatos de efeitos adversos sobre lactentes após uso materno de sulpirida.⁵ Contudo, causa preocupação a escassez de estudos que avaliem a segurança deste fármaco na lactação, assim como os relatos dos seguintes efeitos nos usuários: sedação, depressão, distúrbios do sono, agitação, perda de concentração, reações extrapiramidais, ganho de peso, xerostomia e síndrome neuroléptica maligna.³⁸

INDICAÇÕES PARA USO DOS GALACTOGOGOS

Uso de galactagogs deve ser reservado para situações após serem descartadas as causas tratáveis de hipogalactia (p.e. hipotireoidismo materno ou uso de medicamentos) e principalmente, após a avaliação da técnica da amamentação, do aumento da frequência das mamadas e do esvaziamento das mamas.^{3,5} Cabe ressaltar que a estimulação mecânica do complexo aréolo-mamilar pela sucção do lactente e a ordenha do leite são os estímulos mais importantes à indução e manutenção da lactação. Tais estímulos promovem a secreção de prolactina pela hipófise anterior e de ocitocina pela hipófise posterior.¹³ Evidências sugerem que com assistência nas técnicas de aleitamento, pelo menos 97% das mulheres conseguem amamentar seus filhos com sucesso.⁴ Este estudo não teve como objetivo discutir estas técnicas consideradas

fundamentais para a adequada produção de leite pela nutriz. Para tanto, recomendamos a leitura de artigos e manuais especializados.^{39,40}

Acredita-se que os galactagogs possam trazer algum benefício nos seguintes grupos de mulheres³:

- mães adotivas ou mães que aguardam seus filhos nascerem de uma barriga de aluguel: indução da lactação em mulheres que não estavam grávidas.
- relactação: reestabelecimento da lactação após o desmame
- aumentar um suprimento insuficiente de leite decorrente de separação mãe-filho por doença materna ou do lactente. Nesta situação, a prescrição mais freqüente dos galactogogs tem sido para as mães de prematuros durante a permanência em unidades de terapia intensiva neonatais, associada à ordenha manual ou mecânica.

Mesmo pequeno aumento no volume de leite pode resultar em benefícios significativos para recém-nascidos prematuros e de muito baixo peso. Intervenções como relaxamento, apoio e aconselhamento no manejo da lactação nem sempre são suficientes para aumentar a produção láctea em mães de prematuros. Nestes casos, a intervenção farmacológica pode ser necessária. Os princípios básicos para a prescrição dos galactagogs são mostrados no Quadro 2.

CONCLUSÕES

- galactagogs antagonistas da dopamina elevam a prolactina sérica basal em lactantes.
- não há comprovação da correlação direta entre níveis de prolactina sérica e maior período de aleitamento em mulheres em uso de galactagogs.
- o uso profilático de galactagogs em pacientes não selecionadas que supostamente poderão apresentar dificuldades com a amamentação, como mulheres submetidas a cesareana ou mães de prematuros, parece não apresentar benefícios.
- previamente ao uso dos galactagogs, a avaliação e a correção de qualquer fator modificável como a frequência e a técnica da amamentação devem ser avaliadas. A prescrição de galactagogs deve ser realizada somente após constatada falha nestas medidas.

Quadro 2 - Princípios básicos para a prescrição de galactagogs

1. Antes de usar qualquer substância na tentativa de aumentar o suprimento de leite, uma cuidadosa avaliação do volume do leite materno e das técnicas de amamentação.
2. A nutriz deve ser informada a respeito da eficácia, segurança e tempo de uso dos galactagogs.
3. Avaliar as contra-indicações do medicamento a ser prescrito e informar à nutriz os possíveis efeitos adversos
4. Acompanhar a mãe e o lactente, observando o aumento ou não do suprimento lácteo e a ocorrência de efeitos adversos em ambos.
5. Não há estudos que autorizem o uso destes fármacos por período maior que 3 semanas.

Fonte: Adaptado de The Academy of Breastfeeding Medicine³

- mulheres que podem necessitar de fármacos galactagogs temporariamente são aquelas que não produzem leite suficiente após a abordagem adequada acerca das técnicas para produção fisiológica do leite terem falhado.
- caso as mães sejam adequadamente orientadas sobre as técnicas da amamentação de forma a sustentar a lactação fisiológica, os galactagogs parecem ter pouco ou nenhum efeito.
- dentre as substâncias que induzem, mantêm ou aumentam a produção de leite, domperidona e metoclopramida parecem ser as mais úteis clinicamente. Contudo, deve ser utilizadas por um período máximo de 3 semanas.
- não há evidências científicas que alimentos ou plantas possuam propriedades galactagogs.
- a segurança dos antagonistas dopaminérgicos não foi adequadamente estudada quando utilizados como galactagogs, mas todos têm risco potencial para as mães e/ou para os lactentes.
- há necessidade de realização de estudos bem delineados para avaliar a eficácia e a segurança dos galactagogs.

REFERÊNCIAS

1. Ramos CV, Almeida JAG. Alegações maternas para o desmame. *J Pediatr (Rio J)* 2003; 79:385-90.
2. Hale TW. Medications in breastfeeding mothers of preterm infants. *Pediatr Ann* 2003; 32:337-47.
3. The Academy of Breastfeeding Medicine. Use of galactagogues in initiating or augmenting maternal milk supply; New York: The Academy of Breastfeeding Medicine, Inc; 2004. [Cited 2008 May 15]. Available from: <http://www.bfmed.org/ace-files/protocol/prot-9galactagoguesEnglish.pdf>.
4. Neville MC. Anatomy and physiology of lactation. *Pediatr Clin North Am.* 2001; 48:13-34.
5. Anderson PO, Valdés V. A critical review of pharmaceutical galactagogues. *Breastfeeding Med.* 2007; 2:229-42.
6. Jaldin MGM, Santana RB. Anatomia da mama e fisiologia da lactação. In: Rego JD, ed. *Aleitamento materno*. São Paulo: Atheneu; 2006. p.41-54.
7. Giugliani ERJ. Problemas comuns na lactação e seu manejo. *J Pediatr (Rio J)* 2004; 80(supl 5):S147-54.
8. Cox DB, Owens RA, Hartmann PE. Blood and milk prolactin and the rate of milk synthesis in women. *Exp Physiol.* 1996; 81:1007-20.
9. Ueda T, Yokoyama Y, Irahara M, Aono T. Influence of psychological stress on suckling-induced pulsatile oxytocin release. *Obstet Gynecol.* 1994; 84:259-62.
10. Hartmann PE, Cregan MD, Ramsay DT, Simmer K, Kent JC. Physiology of lactation in preterm mothers: Initiation and maintenance. *Pediatr Ann.* 2003; 32:351-5.
11. Chen DC, Nommsen-Rivers L, Dewey KG, . Stress during labor and delivery and early lactation performance. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68:335-44.
12. Daly SE, Hartmann PE. Infant demand and supply. Part 1: Infant demand and milk production in lactating women. *J Hum Lact.* 1995; 11:21-6.
13. Gabay MP. Galactagogues: Medications that induce lactation. *J Hum Lact.* 2002; 18:274-9
14. Bernshaw N. Galactagogue? Galactagogue? *J Hum Lact* 2004; 20:287.
15. Ferreira ABH. Novo Aurélio: Século XXI. Dicionário da língua portuguesa. Rio de Janeiro: Nova Fronteira; 1999.
16. Chaves RG, Lamounier JA, César CC. Medicamentos e amamentação: Atualização e revisão aplicadas à clínica materno-infantil. *Rev Paul Med.* 2007; 25:276-88.
17. Westfall RE. Galactagogue herbs: a qualitative study and review. *Canadian Journal of Midwifery Research and Practice* 2003; 2:22-7
18. Guzman V, Toscano G, Canales ES, Zarat A. Improvement of defective lactation by using oral metoclopramide. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1979; 58:53-5.
19. Lewis PJ, Devenish C, Kahn C. Controlled trial of metoclopramide in the initiation of breast feeding. *Br J Clin Pharmacol.* 1980; 9:217-9.

20. De Gezelle H, Ooghe W, Thiery M, Dhont M. Metoclopramide and breast milk. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1983; 15:31-6.
21. Seema P, Patwary AK, Satyanarayana L. Relactation: An effective intervention to promote exclusive breastfeeding. *J Trop Pediatr.* 1997; 43: 213-6.
22. Hansen WF, McAndrew S, Harris S. Metoclopramide effect on breastfeeding the preterm infant: A randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2005; 105:383-99.
23. Brown TE, Fernandes PA, Grant LJ, Hutsul JA, Maccoshen JA. Effect of parity on pituitary prolactin response to metoclopramide e domperidone: Implications for the enhancement of lactation. *J Soc Gynecol Invest.* 2000; 7:65-9.
24. Da Silva OF, Knoppert DC, Angelini MM, Forret P. Effect of domperidone on milk production in mothers of premature newborns: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CMAJ.* 2001; 164:17-21.
25. Polatti F, Brambilla A, Mandelli B, Forgione A. Can pharmacologic hyperprolactinemia and breast-suction induce lactation in women with normal menstrual cycles? *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1984; 11:123-5.
26. Winans EA. Antidepressant use during lactation. *J Hum Lact.* 2001; 17:256-61.
27. Milson SR, Breier BH, Gallaher BW, Cox VA, Gunn AJ, Gluckman PD. Growth hormone stimulates galactopoiesis in healthy lactating women. *Acta Endocrinol.* 1992; 127:337-43.
28. Peters F, Schulze-Tollert J, Schuth W. Thyrotrophin-releasing hormone – a lactation promoting agent? *Br J Obstet Gynaecol.* 1991; 98:880-5.
29. Cowley KC. Psychogenic and pharmacologic induction of the let-down reflex can facilitate breastfeeding by tetraplegic women: a report of 3 cases. *Arch Phys Med Rehabil.* 2005; 86:1261-4.
30. Westfall RE. Galactagogues herbs: a qualitative study and review. *Can J Midwifery Res Pract.* 2003; 2:22-7.
31. Bingel AS, Farnsworth NR. Higher plants as potential sources of galactagogues. *Econ Med Plant Res.* 1994; 6:1-54.
32. Anderson PO. Amamentação e uso de drogas. In: Carvalho MR, Tamez RN. Amamentação: bases científicas. 2a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p.246-66.
33. Anderson PO, Pochop LS, Manoguerra AS. Adverse drug reactions in breastfed infants: less than imagined. *Clin Pediatr (Philadelphia)* 2003; 42:325-40.
34. Kauppila A, Kivinen S, Ylikorkala O. A dose response relation between improved lactation and metoclopramide. *Lancet.* 1981; 1:1175-7.
35. Ertl T, Sulyok E, Ezer E, Sárkány I, Thurzó V, Czaba IF. The influence of metoclopramide on the composition of human breast milk. *Acta Paediatr Hung.* 1991; 31:415-22.
36. Chaves RG, Lamounier JA. Uso de medicamentos durante a lactação. *J Pediatr (Rio J)* 2004; 80(Supl 5):S189-98.
37. Betzold C. Is domperidone safe for breastfeeding mothers? Author reponse. *J Midwifery Womens Health.* 2004; 49:461.
38. Mauri MC, Bravin S, Bitetto A, Rudelli R, Invernizzi G. A risk-benefit assessment of sulpiride in the treatment of schizophrenia. *Drug Saf.* 1996; 14:288-98.
39. Giugliani ERJ. O aleitamento materno na prática clínica. *J Pediatr (Rio J)* 2000; 76(Supl 2):S238-52.
40. Brasil. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Incentivo ao Aleitamento Materno. Grupo de Defesa da Saúde da Criança. Manejo e promoção do aleitamento materno. Brasília (DF): OMS/OPAS/UNICEF; 1993