



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO DE REVISÃO

Anestesia materna deve atrasar a amamentação? Revisão sistemática da literatura



Morena Ramos e Oliveira^a, Murillo Gonçalves Santos^{ID a,*}, Débora Alves Aude^a,
Rodrigo Moreira e Lima^a, Norma Sueli Pinheiro Módolo^b e Lais Helena Navarro^b

^a Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Medicina de Botucatu, Botucatu, SP, Brasil

^b Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Medicina de Botucatu, Departamento de Anestesiologia, Botucatu, SP, Brasil

Recebido em 4 de julho de 2018; aceito em 6 de novembro de 2018

Disponível na Internet em 14 de janeiro de 2019

PALAVRAS-CHAVE

Anestésicos;
Efeito anestésico;
Aleitamento materno
exclusivo

Resumo

Introdução: A importância e os benefícios do aleitamento materno para os bebês e para as mães estão bem estabelecidos e documentados na literatura. No entanto, é frequente que mães lactantes precisem se submeter à anestesia geral ou raqui-anestesia e, devido à falta de informações, muitas delas interrompem a amamentação após a anestesia. Existem poucos dados disponíveis sobre a transferência de anestésicos para o leite materno. O objetivo desta revisão foi desenvolver algumas considerações e recomendações com base na literatura disponível.

Métodos: Uma busca sistemática da literatura realizada usando com os seguintes bancos de dados em ciências da saúde: Embase, Lilacs, Pubmed, Scopus e Web of Science. A pesquisa bibliográfica mais recente foi realizada em 6 de abril de 2018. Uma pesquisa bibliográfica adicional foi realizada através do site da Organização Mundial da Saúde. Usamos os seguintes termos para a estratégia de busca: "Anestesia" e "Aleitamento materno" e seus derivados.

Resultados: Nesta pesquisa, 599 registros foram encontrados e 549 foram excluídos por diferentes razões. Foram incluídos 50 manuscritos, com diferentes modelos de estudo: estudos prospectivos, estudos observacionais retrospectivos, revisões, relatos de casos, ensaios clínicos randômicos, caso-controle e acesso a sites. Pequenas concentrações da maioria dos agentes anestésicos são transferidas para o leite materno; entretanto, sua administração parece ser segura para mães lactantes quando administrados em dose única durante a anestesia e isso não deve contraindicar o aleitamento materno. Por outro lado, altas doses, administração contínua ou repetida dos fármacos aumentam o risco de efeitos adversos em neonatos e devem ser evitados. Poucas drogas, como diazepam e meperidina, produzem efeitos adversos em bebês amamentados, mesmo quando administradas em doses únicas. Dexmedetomidina parece ser segura se a amamentação começar 24 horas após a interrupção do medicamento.

* Autor para correspondência.

E-mail: murillogsantos@gmail.com (M.G. Santos).

Conclusões: A maioria dos anestésicos é segura para mães que amamentam e oferecem baixo risco para os recém-nascidos amamentados quando a administração é em dose única. No entanto, altas doses e repetidas administrações de drogas aumentam significativamente o risco de efeitos adversos em recém-nascidos. Além disso, diazepam e meperidina devem ser evitados em mulheres que amamentam. Finalmente, anesthesiologistas e pediatras devem considerar o risco-benefício individual, com atenção especial para os recém-nascidos prematuros ou bebês com doenças concomitantes, pois são mais suscetíveis a efeitos adversos.

© 2018 Publicado por Elsevier Editora Ltda. em nome de Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Anesthetic drugs;
Anesthetic effect;
Exclusive breast
feeding

Should maternal anesthesia delay breastfeeding? A systematic review of the literature

Abstract

Introduction: The importance and benefits of breastfeeding for the babies and mothers are well established and documented in the literature. However, it is frequent that lactating mothers need to undergo general or spinal anesthesia and, due to the lack of information, many of them interrupt breastfeeding after anesthesia. There are limited data available regarding anesthetics transfer to breast milk. This review aims to develop some considerations and recommendations based on available literature.

Methods: A systematic search of the literature was conducted by using the following health science databases: Embase, Lilacs, Pubmed, Scopus, and Web of Science. The latest literature search was performed on April 6th, 2018. Additional literature search was made via the World Health Organization's website. We used the following terms for the search strategy: "Anesthesia" and "Breastfeeding", and their derivatives.

Results: In this research, 599 registers were found, and 549 had been excluded by different reasons. Fifty manuscripts have been included, with different designs of studies: prospective trials, retrospective observational studies, reviews, case reports, randomized clinical trials, case-control, and website access. Small concentrations of the most anesthetic agents, are transferred to the breast milk; however, their administration seem to be safe for lactating mothers when administered as a single dose during anesthesia and this should not contraindicate the breastfeeding. On the other hand, high-doses, continuous or repeated administration of drugs increase the risk of adverse effects on neonates, and should be avoided. Few drugs, such as diazepam and meperidine, produce adverse effects on breastfed babies even in single doses. Dexmedetomidine seems to be safe if breastfeeding starts 24 h after discontinuation of the drug.

Conclusions: Most of the anesthetic drugs are safe for nursing mothers and offer low risk to the breastfed neonates when administered in single-dose. However, high-dose and repeated administration of drugs significantly increase the risk of adverse effects on neonates. Moreover, diazepam and meperidine should be avoided in nursing women. Finally, anesthesiologists and pediatricians should consider individual risk/benefit, with special attention to premature neonates or babies with concurrent diseases since they are more susceptible to adverse effects.

© 2018 Published by Elsevier Editora Ltda. on behalf of Sociedade Brasileira de Anestesiologia. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A importância e os benefícios da amamentação estão bem estabelecidos e documentados na literatura. O leite humano protege a criança contra uma variedade de doenças e complicações infecciosas, reduz a mortalidade infantil e melhora o desenvolvimento neurológico.¹ Também beneficia a mãe, reduz os riscos de câncer de mama e ovário, diabetes tipo II e depressão pós-parto.¹ Motivos pelos quais a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Academia

Americana de Pediatria (AAP) apoiam tão fortemente a amamentação, especialmente nos primeiros seis meses de vida.^{1,2}

É frequente a necessidade de as mães lactantes serem submetidas à anestesia geral ou raqui-anestesia e, devido à falta de informação, muitas delas interrompem a amamentação devido à exposição teórica do bebê amamentado aos anestésicos administrados.³ Na maioria das vezes, a transferência de medicamentos para o leite é insignificante e os riscos para o recém-nascido são mínimos. Logo,

interromper a amamentação pode ser mais prejudicial para a criança do que a ingestão de pequenas quantidades de anestésicos. Além disso, o uso de medicamentos para o alívio da dor é uma questão controversa que tem despertado preocupações sobre segurança, interferência no trabalho de parto e nascimento.⁴ Como exemplo, muitos autores acreditam que o uso da analgesia de parto faz com que os recém-nascidos exibam sucção desorganizada e ineficaz e as mães procedam ao desmame precoce não intencional devido a dificuldades na amamentação.⁵

Os dados disponíveis são limitados; nesse sentido, a pesquisa sobre a transferência de anestésicos para o leite materno em humanos é rara devido às implicações éticas de estudos com mães e bebês. Esta revisão tem como objetivo desenvolver algumas considerações com base na literatura disponível. Além disso, pretendemos encorajar novas pesquisas para expandir o conhecimento atual (tabela 1).

Métodos

Uma busca sistemática da literatura disponível foi feita nas seguintes bases de dados em ciências da saúde: Embase, Lilacs, Pubmed, Scopus e Web of Science. Os termos da pesquisa usados foram: (Anestesia ou Anestésicos ou Anestésicos ou Drogas, Anestésicos ou Agentes Anestésicos ou Agentes, Efeito ou Efeito Anestésico ou Efeito, Anestésico ou Efeitos Anestésico ou Efeitos, Anestésico) e (Aleitamento Materno ou Amamentação, Amamentação ou Aleitamento, Exclusiva ou Amamentação Exclusiva ou Amamentação, Exclusivo ou Aleitamento Exclusivo). Não houve restrição quanto à língua ou data de publicação do artigo. A pesquisa bibliográfica mais recente foi feita em 6 de abril de 2018. Além disso, uma pesquisa bibliográfica adicional foi feita no site da OMS: <http://www.who.int> em 15 de abril de 2018.

Dois autores (MRO e MGS) selecionaram independentemente os ensaios identificados pela pesquisa bibliográfica. Os autores examinaram cada título e resumo para excluir estudos e duplicações claramente irrelevantes e identificaram os artigos potencialmente relevantes para serem recuperados como artigos de texto completo. As divergências foram resolvidas por consulta a outro autor (LHNL), que também foi responsável pela garantia de qualidade dos processos. Os autores restantes (RML, NSPM e DAA) determinaram de forma independente a elegibilidade dos artigos de texto completo recuperados. Os nomes dos autores, instituições, periódicos de publicações e resultados eram desconhecidos para os três pesquisadores nesse momento. Para a extração e gerenciamento dos dados, dois autores (MRO e MGS) avaliaram independentemente os artigos de texto completo. Quaisquer discrepâncias foram resolvidas por discussão com um terceiro autor (LHNL) (tabela 2).

Resultados

A partir da busca nas referidas bases de dados em ciências da saúde, 599 registros foram encontrados. Após a análise dos títulos dos manuscritos, 549 registros foram excluídos devido à duplicidade dos títulos (46 registros) e por estarem fora do tópico (503 registros). Cinquenta artigos eram elegíveis. A [fig. 1](#) mostra o resumo da pesquisa bibliográfica, com base no fluxograma Prisma 2009.⁶

Os 50 estudos incluídos nesta revisão sistemática consistiram em 16 revisões, 13 estudos prospectivos, quatro estudos observacionais retrospectivos, seis relatos de casos, nove ensaios clínicos randomizados, um estudo caso-controle e um acesso ao website (tabela 3).

A magnitude do risco de exposição neonatal a fármacos no plasma materno pode ser expressa por vários índices, como a razão leite-plasma materno (razão L/P) e o índice de exposição do lactente.⁷ A razão L/P é obtida com a divisão da concentração do fármaco no leite materno por sua concentração no plasma materno. A razão pode variar de acordo com o tempo no qual a amostra de leite é coletada após a administração do fármaco.^{3,8} Se a razão L/P for < 1 (menos fármaco no leite do que no plasma), considera-se normalmente seguro prosseguir com a amamentação.⁹ O índice de exposição do lactente é a razão entre a dose ajustada ao peso do bebê e a dose ajustada ao peso da mãe e indica a exposição cumulativa do fármaco.³ Esse índice é calculado quando se assume uma ingestão de leite pelo lactente de aproximadamente 150 mL.kg⁻¹.day⁻¹.^{3,8} Sugeriu-se a improbabilidade de que índices < 10% tenham significância farmacológica.^{3,9}

Efeito da classe individual dos fármacos

Benzodiazepinas

O diazepam deve ser evitado mesmo em doses únicas em mães que amamentam, devido a seus efeitos adversos no recém-nascido. O midazolam, por outro lado, parece ser seguro quando administrado em dose única.

Hipnóticos

Os principais agentes de indução (propofol, tiopental e etomidato) parecem ser seguros para mães lactantes quando administrados como dose única na indução da anestesia.

Anestésicos inalatórios

Encontramos pouco ou nenhum dado sobre a exposição de mães que amamentam aos anestésicos inalatórios. O halotano e o gás xenônio parecem seguros porque sua concentração no leite foi considerada insignificante. Quanto ao isoflurano, enflurano, sevoflurano e desflurano, o risco teórico para o lactente é considerado baixo devido ao seu perfil farmacocinético. Quanto ao óxido nítrico, não encontramos ensaios clínicos de seu uso intraparto com a amamentação como desfecho primário. Contudo, há algumas evidências de que o óxido nítrico tem o potencial de causar efeitos positivos sobre a experiência psicoemocional de mulheres no trabalho e no sucesso da amamentação.¹⁰

Alfa₂-agonistas

A dexmedetomidina parece ser segura se a amamentação começar 24 horas após a suspensão do medicamento (tabela 4).

Agentes de reversão

A neostigmina é segura para mães lactantes quando usada em altas doses para tratamento de miastenia gravis. Portanto, podemos inferir que as pequenas doses desse fármaco usadas na anestesia não oferecem risco para as crianças amamentadas.

Tabela 1 Resumo dos resultados de estudos sobre benzodiazepínicos

Identificação do estudo	Tipo de estudo	n	Crítérios de inclusão	Agente anestésico avaliado	Dose do medicamento	Desfechos avaliados	Recomendação do estudo
Patrick MJ et al., 1972	Relato de caso	1	Bebê de uma semana cuja mãe estava tomando Diazepam.	Diazepam	30 mg.dia ⁻¹ por 3 dias	Neonato com letargia, perda de peso e EEG consistente com medicação sedativa.	Melhor evitar.
Cole et al., 1975	Estudo observacional retrospectivo	9	Mães que amamentam recebendo Diazepam para tranquilização pós-parto devido à hipertensão persistente.	Diazepam	Não mencionado	Quantidades elevadas da substância ativa em um lactente 10 dias após uma dose única.	Melhor evitar.
Wesson et al., 1985	Estudo observacional retrospectivo	1	Mulher em lactação com ansiedade e taquicardia.	Diazepam	6-10 mg.dia ⁻¹	Sedação da criança (especialmente se dentro de 8 h após a dose).	Melhor evitar.
Borgatta et al., 1997	Ensaio prospectivo	9	Mulheres em lactação submetidas à laqueadura.	Diazepam	2,5-10 mg	Índice de exposição do lactente = 3%.	Seguro em dose única.
Nitsun et al., 2006.	Ensaio prospectivo	5	Mulheres em lactação submetidas a procedimentos cirúrgicos com anestesia geral.	Midazolam	2 mg	Índice de exposição do lactente < 1,25%.	Seguro em dose única.
Matheson et al., 1990	Estudo randômico	2	Mulheres em lactação que precisaram de pílulas para dormir após o parto (período de 5 dias).	Midazolam	15 mg VO	Razão L/P = 0,15.	Seguro em dose única.

Tabela 2 Resumo dos resultados de estudos sobre agentes hipnóticos

Identificação do estudo	Tipo de estudo	n	CrITÉrios de incluso	Agente anestésico avaliado	Dose do medicamento	Desfechos avaliados	Recomendao do estudo
Esener et al., 1992	Estudo randômico	40	Mulheres submetidas à cesariana eletiva sob anestesia geral.	Tiopental e etomidato	Vinte mulheres receberam 5 mg.kg ⁻¹ de tiopental na induo. Vinte mulheres receberam 0,3 mg.kg ⁻¹ de etomidato na induo.	Tiopental-colostro: concentraes plasmáticas = 0,67-0,68. Etomidato-colostro: concentrao plasmática = 1.2 aos 30 min. Nenhum etomidato detectado nas amostras de plasma de 2 h.	Ambos os agentes so seguros em dose única.
Andersen et al., 1987	Ensaio prospectivo	16	Oito mulheres lactantes submetidas à cirurgia eletiva menor e oito mulheres submetidas à cesariana eletiva.	Tiopental	Pacientes receberam em média 5 mg.kg ⁻¹ no momento da induo.	Razo L/P < 1 em ambos os grupos.	Seguro em dose única.
Nitsun et al., 2006.	Ensaio prospectivo	5	Mulheres lactantes submetidas a procedimentos cirúrgicos com anestesia geral.	Propofol	Pacientes receberam 2,5 mg.kg ⁻¹ na induo da anestesia.	Índice de exposio do lactente < 1,25%.	Seguro em dose única.
Dailland et al., 1989	Estudo clínico randômico	21	Mulheres submetidas à cesariana eletiva sob anestesia geral.	Propofol	Grupo 1: 2.5 mg.kg ⁻¹ na induo. Grupo 2: induo (mesma dose do Grupo 1) + manuteno (5 mg.kg ⁻¹ .h ⁻¹ de propofol).	Exposio insignificante do bebe atravs do leite materno em comparao com a transferncia placentária do agente.	Propofol foi considerado seguro em dose única e após infuso contínua.

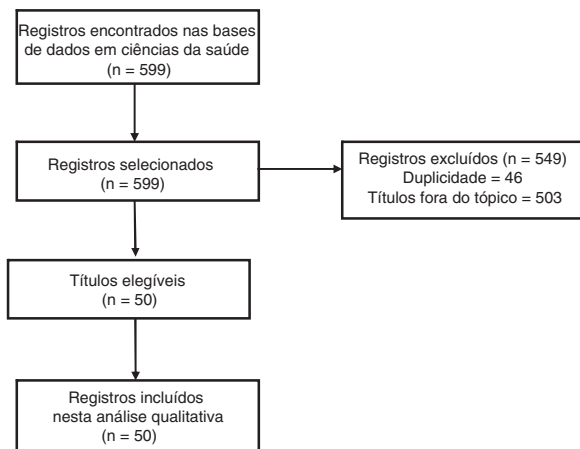


Figura 1 Fluxograma referente à busca na literatura.

Opioides

A meperidina deve ser evitada mesmo em doses únicas em mães que amamentam, devido a seus efeitos adversos no recém-nascido. Os outros opioides parecem ser seguros quando administrados em dose única.

Anestésicos locais

Os principais anestésicos locais (lidocaína, bupivacaína e levobupivacaína) parecem ser seguros para mães lactantes quando administrados em dose única. Quanto à ropivacaína, encontramos dados limitados quanto à sua transferência para o leite materno, mas não encontramos relatos de efeitos adversos em crianças amamentadas após analgesia materna com ropivacaína por via peridural.

Discussão

A maioria dos anestésicos é segura para mães que amamentam e oferece baixo risco para os recém-nascidos amamentados (tabela 5).

As substâncias farmacológicas administradas à mãe geralmente passam do plasma para o leite materno por difusão passiva.⁷ Vários fatores afetam a excreção de medicamentos no leite: concentração plasmática materna, ligação às proteínas, ionização do fármaco, lipossol e solubilidade em água, peso molecular do fármaco e presença de metabólitos ativos.^{7-9,11-34} A suscetibilidade do neonato ao medicamento depende da dose materna e da duração do tratamento, frequência de alimentação, volume de leite consumido, biodisponibilidade, meia-vida do medicamento no lactente e maturidade do bebê. Portanto, bebês

Tabela 3 Resumo dos resultados de estudos sobre anestésicos inalatórios

Identificação do estudo	Tipo de estudo	n	Critérios de inclusão	Agente anestésico avaliado	Dose do medicamento	Desfechos avaliados	Recomendação do estudo
Coté et al., 1976	Relato de caso	1	Lactante praticando anestesia exposta ao halotano em sala de cirurgia.	Halotano	-	Concentração de halotano no leite após 5 h de exposição = 2 ppm.	Teoricamente seguro.
Stuttman et al., 2010	Relato de caso	4	Mães submetidas a cirurgias urgentes com anestesia geral.	Gás xenônio	Concentração 65%–69%	Nenhum vestígio de gás foi encontrado no leite em qualquer momento.	Seguro após uma exposição.

Tabela 4 Resumo dos resultados de um estudo sobre dexmedetomidina

Identificação do estudo	Tipo de estudo	n	Critérios de inclusão	Agente anestésico avaliado	Dose do medicamento	Desfechos avaliados	Recomendação do estudo
Nakanishi et al., 2017	Ensaio prospectivo	4	Pacientes submetidas à cesariana com sedação.	Dexmedetomidina	Não mencionado.	Razão L/P: 0,76–0,88. Indetectável em todas as amostras de leite materno 24h após a descontinuação.	Seguro se reiniciado 24h após a exposição.

Tabela 5 Resumo dos resultados de um estudo sobre neostigmina

Identificação do estudo	Tipo de estudo	n	Critérios de inclusão	Agente anestésico avaliado	Dose do medicamento	Desfechos avaliados	Recomendação do estudo
Fraser et al., 1963	Estudo observacional retrospectivo	6	Mães lactantes com miastenia gravis.	Neostigmina	Não mencionado.	Nenhum efeito colateral nos neonatos, exceto cólicas abdominais em um deles.	Seguro

prematurados são mais suscetíveis aos efeitos adversos causados por medicamentos.^{7,9,14}

Benzodiazepinas

O diazepam é um fármaco lipossolúvel, não-ionizado no plasma; portanto, tem o potencial de facilmente atravessar barreiras biológicas e uma longa eliminação da meia-vida: 20–50 h em adultos, pode ser ainda maior em neonatos.^{8,9,15} A razão L/P do diazepam varia de 0,1 a 0,58.⁸ Tanto o diazepam quanto seu principal metabólito, o desmetil-diazepam, são metabolizados pelo grupo enzimático citocromo P450 II C8-10, que é geneticamente determinado.^{8,15} Portanto, a quantidade de diazepam e de seu metabólito ativo no soro e no leite materno será maior se a mãe e/ou o bebê forem maus metabolizadores. Embora haja alguma evidência de segurança quando uma dose única de diazepam é administrada em mulheres que amamentam,³ vários relatos de casos e estudos mostraram efeitos adversos significativos em bebês amamentados cujas mães recebiam diazepam.^{16–18}

Por outro lado, midazolam tem uma meia-vida curta (2–5 h em adultos) e uma baixa taxa de passagem para o leite materno.^{14,19} Como as evidências sugerem, é improvável que a amamentação após uma única dose de midazolam cause danos ao recém-nascido, especialmente se o bebê for amamentado mais de 4 h após a administração. No entanto, os efeitos em longo prazo da administração de midazolam por via intravenosa ou oral não foram documentados pelos estudos e podem ser preocupantes (tabela 6).

Hipnóticos

Embora a meia-vida do tiopental seja longa (8–11 h em adultos), a transferência do fármaco para o leite foi considerada insignificante.²⁰ Além disso, a concentração plasmática de tiopental diminui mais lentamente do que a concentração de etomidato; porém, sua razão L/P é < 1.²¹ Portanto, o uso de doses típicas de tiopental para a indução da anestesia não deve atrasar a amamentação (tabela 7).

Diferentemente do tiopental, o propofol tem uma meia-vida curta (4–7 h em adultos), mas pode circular por um tempo muito mais longo (meia-vida máxima de 63 h), provavelmente devido à redistribuição a partir de compartimentos profundos.⁸ No entanto, como é rapidamente depurado da circulação materna e neonatal, parece não ter efeitos adversos em lactentes.^{9,15} Todos os estudos e relatos analisados concordaram que o propofol administrado em dose única é

inócuo para o recém-nascido em aleitamento.^{22,23} Mais estudos são necessários, no entanto, para avaliar a segurança de propofol quando usado em infusão contínua para manter a anestesia intravenosa total em mães lactantes.

Quanto ao etomidato, os dados disponíveis são limitados. Um estudo usou tiopental (5 mg.kg⁻¹) ou etomidato (0,3 mg.kg⁻¹) para indução da anestesia geral durante cesarianas eletivas.²¹ A análise das amostras de colostro mostrou uma concentração média de 16,2 ng.mL⁻¹ de etomidato 2 h após o seu uso. Os autores concluíram que o etomidato é rapidamente depurado do colostro e, portanto, pode ser usado em mães lactantes.²¹

Não encontramos publicações de estudos com humanos referentes à transferência de cetamina para o leite materno. Mais estudos são necessários para garantir a segurança de seu uso.

Alfa₂-agonistas

O uso de dexmedetomidina para cesariana é uma opção analgésica aos opioides ou benzodiazepínicos. No entanto, o rótulo de dexmedetomidina recomenda ter cautela quando o medicamento é administrado a mães que amamentam. Recentemente, um novo método (cromatografia líquida-espectrometria de massa em tandem) para determinar a concentração de dexmedetomidina no leite materno foi desenvolvido e testado em quatro pacientes submetidas à sedação com dexmedetomidina para cesariana.²⁴ O estudo sugere que a amamentação pode ser iniciada com segurança 24 h após a descontinuação do medicamento.²⁴

Agentes inalatórios

Em um estudo de 1976, vestígios de halotano foram encontrados no leite materno de uma anesthesiologista em lactação.²⁵ A concentração de gás no leite foi de aproximadamente 2 ppm após 5 h de exposição no trabalho, o que foi consistente com a concentração dentro da sala de cirurgia. Os autores concluíram que a quantidade do medicamento transferida para o recém-nascido em aleitamento era baixa demais para causar danos. Porém, não encontramos dados publicados sobre a transferência de halotano para o leite materno em mulheres expostas durante a anestesia geral.

Quanto ao uso de isoflurano, enflurano, sevoflurano e desflurano, não foram encontrados estudos publicados sobre sua transferência para o leite materno humano. Porém, dadas as suas características farmacocinéticas (baixa solubilidade,

Tabela 6 Resumo dos resultados de estudos sobre opioides

Identificação do estudo	Tipo de estudo	n	Critérios de inclusão	Agente anestésico avaliado	Dose do medicamento	Desfechos avaliados	Recomendação do estudo
Feilberg et al., 1989	Ensaio clínico randômico	5	Mulheres lactantes submetidas à cirurgia.	Morfina	Peridural: 4 mg de morfina via cateter peridural. Anestesia geral: 5 mg IV e 5–10 mg IM de morfina.	Razão L/P: 1,1–3,6. Índice de exposição do lactente < 6%	Seguro em dose única.
Robieux et al., 1990	Relato de caso	1	Mulher amamentando com intensa dor lombar artrítica por lúpus. Usou altas doses (200 mg.dia ⁻¹) de morfina durante a gravidez e após o parto, reduziu a dose para 10–20 mg.dia ⁻¹ .	Morfina	Não mencionado	A concentração do fármaco no soro do recém-nascido foi de 4 ng.mL ⁻¹ (potencialmente nociva), compatível com efeitos analgésicos. Porém, nenhum sintoma adverso foi observado no lactente (provavelmente devido à tolerância aos opioides após a exposição crônica intrauterina e através da amamentação).	Cautela na exposição crônica.
Wittels et al., 1990	Ensaio clínico randômico	10	Cinco mulheres em amamentação que receberam analgesia peridural (PCA) com morfina após cesariana eletiva.	Morfina	Não mencionado	Os recém-nascidos amamentados obtiveram escores neurocomportamentais semelhantes aos de neonatos normais após o parto vaginal espontâneo.	Seguro.
Wittels et al., 1990	Ensaio clínico randômico	10	Cinco nutrizas que receberam analgesia peridural (PCA) com meperidina após serem submetidas à cesariana eletiva.	Meperidina	Não mencionado	Normeperidina acumula no leite materno e está associada à depressão neurocomportamental neonatal no terceiro dia de vida.	Melhor evitar.

Tabela 6 (Continued)

Identificação do estudo	Tipo de estudo	n	Crerios de inclusão	Agente anestésico avaliado	Dose do medicamento	Desfechos avaliados	Recomendação do estudo
Peiker et al., 1980	Ensaio prospectivo	9	Mães lactantes com dor.	Meperidina	50 mg IM	Razão L/P: 1,07–1,2. Normeperidina não foi analisada.	Seguro em dose única. (o metabolito ativo não foi analisado).
Borgatta et al., 1997	Ensaio prospectivo	8	Mulher em lactação submetida à laqueadura	Meperidina	35 mg	Razão L/P = 2,3. Índice de exposição do lactente: 1,2%–3,5%	Seguro em dose única.
Nitsun et al., 2006	Ensaio prospectivo	5	Mulheres em lactação submetidas a procedimentos cirúrgicos com anestesia geral.	Fentanil	100 mcg	Índice de exposição do lactente < 1,25%.	Seguro em dose única.
Leuschen et al., 1990	Ensaio prospectivo	10	Mulheres submetidas à analgesia de parto.	Fentanil	50–400 mcg IV	Índice de exposição do lactente = 3%.	Seguro em dose única.
Madej et al., 1987	Ensaio clínico randômico	50	Mulheres submetidas à cesariana eletiva.	Fentanil	Dose única peridural para analgesia.	Não foram encontrados níveis detectáveis de fentanil no leite materno.	Seguro em dose única.
Madej et al., 1987	Ensaio clínico randômico	50	Mulheres submetidas à cesariana eletiva.	Sufentanil	Dose única peridural para analgesia.	Não foram encontrados níveis detectáveis de fentanil no leite materno.	Seguro em dose única.

Tabela 7 Resumo dos resultados de estudos sobre anestésicos locais

Identificação do estudo	Tipo de estudo	n	Crítérios de inclusão	Agente anestésico avaliado	Dose do medicamento	Desfechos avaliados	Recomendação do estudo
Zeisler et al., 1986	Relato de caso	1	Mulher lactante recebendo lidocaína IV para disritmia ventricular.	Lidocaína	Doses antiarrítmicas (doses muito mais altas que aquelas com efeitos anestésicos)	Razão L/P = 0,4.	Seguro mesmo em altas doses antiarrítmicas
Ortega et al., 1999	Ensaio prospectivo	27	Mulheres submetidas à cesariana.	Lidocaína e Bupivacaína	Lidocaína 183 ± 104 mg E Bupivacaína 82 ± 29,4 mg (anestesia peridural)	Baixas concentrações de lidocaína e bupivacaína no leite materno. A maioria dos recém-nascidos apresentou escore APGAR máximo e nenhuma reação adversa foi relatada.	Ambos são seguros.
Giuliani et al., 2001	Ensaio prospectivo	7	Mulheres em aleitamento materno submetidas a tratamento odontológico com anestesia local.	Lidocaína sem adrenalina	72-144 mg	A quantidade de lidocaína e de seu principal metabólito no leite materno foi considerada muito pequena.	Seguro.
Naulty et al., 1983	Ensaio prospectivo	n?	Mulheres submetidas ao parto vaginal com anestesia peridural.	Bupivacaína	Não mencionado	Nenhuma concentração da droga foi detectável em todas as amostras de leite no limite de sensibilidade de 0,02 mcg.ml ⁻¹	Seguro.
Bolat et al., 2014	Ensaio clínico randômico	20	Mulheres submetidas a cesariana eletiva.	Bupivacaína/ levobupivacaína	Bupi: 82,5 ± 12,1 mg. Levobupi: 80,0 ± 10,5 mg	RazãoL/P Bupi = 0,37 ± 0,14. RazãoL/P Levo-bupi = 0,34 ± 0,13.	Ambos seguros.

rápida excreção e baixa biodisponibilidade oral) e o breve período de exposição materna, o risco teórico para o lactente é considerado baixo, segundo os autores.^{7,8,12-15}

Quanto ao óxido nítrico, há uma escassez de ensaios clínicos sobre seu uso intraparto com a amamentação como desfecho primário. Mesmo que os efeitos variem de mulher para mulher, o óxido nítrico afeta os hormônios que são importantes durante o parto e o nascimento, inclusive endorfinas e epinefrina/norepinefrina, enquanto não reduz a liberação ou a eficácia da ocitocina endógena.²⁶ Esses dados sugerem que o óxido nítrico tem o potencial de causar efeitos positivos na experiência psicoemocional de mulheres em relação ao trabalho de parto e ao sucesso da amamentação.¹⁰ Efeitos adversos significativos sobre o recém-nascido não foram relatados.²⁷⁻²⁹ Embora não haja evidência de efeitos adversos no feto causados pelo uso materno de óxido nítrico, a força dessa evidência está longe de ser conclusiva.

Um relato recente descreveu o uso de anestesia geral em quatro mulheres lactantes usaram-se propofol para indução e remifentanil associado a gás xenônio para manutenção. Imediatamente após a extubação, não havia vestígios de gás xenônio no leite materno.³⁰ Esses resultados parecem promissores para as mulheres lactantes no futuro.

Relaxantes musculares

Embora não tenhamos encontrado estudo publicado sobre a transferência de relaxantes musculares para o leite, algumas conclusões podem ser obtidas com base no perfil farmacocinético desses medicamentos.

A succinilcolina é rapidamente metabolizada no plasma materno e tem uma meia-vida de eliminação muito curta (3–5 min).^{7,8,12-15} Portanto, sua excreção no leite materno pode ser considerada desprezível. Da mesma forma, os agentes não despolarizantes, inclusive rocurônio, pancurônio, vecurônio, atracúrio e cisatracúrio, têm baixa solubilidade lipídica, não atravessam facilmente as membranas biológicas e são totalmente ionizados em pH normal. Mesmo que pequenas quantidades desses medicamentos sejam excretadas no leite materno, sua absorção pelo trato gastrointestinal neonatal é muito fraca.^{7,8,12-15} Portanto, essas drogas são teoricamente seguras para bebês amamentados. Um fato histórico interessante que confirma a segurança dos relaxantes musculares é que os índios da América do Sul, sem dano aos seus bebês, ingerem a carne de animais mortos com flechas envenenadas pelo curare.^{8,12-15}

Agentes de reversão

A neostigmina tem uma meia-vida de 15 a 30 min e é rapidamente removida do plasma após ser administrada.¹⁴ Em um estudo publicado em 1963, a neostigmina não pôde ser detectada no leite materno de mulheres tratadas para miasenia gravis.³¹

Quanto ao sugamadex, não encontramos estudo publicado sobre sua transferência para o leite materno, provavelmente por ser um novo fármaco. Mais pesquisas são necessárias em relação à sua segurança.

Opioides

Há relatos contraditórios sobre o impacto do uso de opioides na amamentação.³² Medicamentos altamente lipofílicos, como o fentanil, podem facilmente atravessar a placenta, levar à depressão neonatal e afetar negativamente a amamentação.^{33,34} O risco de problemas no aleitamento parece depender da dose e do tipo de opioide.^{35,36} Por outro lado, há uma série de relatos publicados sobre a segurança dos opioides peridurais, intratecais ou sistêmicos em dose única.³⁷⁻³⁹

A meia-vida da morfina é de 2–3 h em adultos e de 12–16 h em recém-nascidos.¹⁵ É transferida para o leite materno em pequenas quantidades e tem uma biodisponibilidade oral de apenas 30%.⁷ Seu principal metabólito, a morfina-6-glicuronídeo, é mais potente do que a morfina e tem biodisponibilidade oral de 4%.⁷ A maioria dos autores concordou que o uso de uma dose única de morfina é considerado seguro para a amamentação,⁴⁰ enquanto doses múltiplas⁴¹ e morfina via PCA³⁵ devem ser evitadas.

Quanto ao fentanil, a amamentação pode ser considerada segura após a administração de uma dose única à mãe.^{22,42} Entretanto, não encontramos informações a respeito de múltiplas doses intravenosas ou infusão contínua. Não foram observados efeitos adversos em recém-nascidos após a administração peridural de fentanil.⁴³

O alfentanil e o sufentanil têm rápida depuração do plasma, o que torna improvável que baixas doses maternas causem danos significativos aos lactentes.^{8,14,15,19} Em um estudo com 50 pacientes, não foram encontrados níveis detectáveis de fentanil ou sufentanil no leite materno após anestesia peridural para cesariana.⁴³

Quanto ao remifentanil, não encontramos dados publicados sobre sua administração materna e sua influência no recém-nascido amamentado. No entanto, considerando sua meia-vida curta sensível ao contexto (menos de 10 minutos), remifentanil pode ser considerado seguro para mães lactantes.⁷

Por outro lado, a meperidina, e seu principal metabólito ativo, a normeperidina, tem meia-vida longa em adultos e em neonatos (13 h e 63 h, respectivamente), diferente dos demais opioides.^{7,9} Embora efeitos colaterais em neonatos não tenham sido demonstrados após o tratamento materno com doses únicas de meperidina,^{3,44} há relatos de depressão respiratória neonatal e depressão neurocomportamental com doses múltiplas.³⁵ Portanto, a maioria dos autores concordou que esse medicamento deve ser evitado no tratamento em longo prazo.

Anestésicos locais

A lidocaína tem meia-vida curta em adultos (1–2,2 h) e em neonatos (2,9–3,3 h).⁸ Também apresenta baixa biodisponibilidade oral (menos de 30%).¹²⁻¹⁴ A maioria dos autores demonstrou que lidocaína é excretada no leite materno em baixas concentrações,⁴⁵⁻⁴⁷ mesmo quando administrada em doses antiarrítmicas máximas às mães.⁴⁵ Logo, parece ser segura em mulheres que amamentam.

A bupivacaína também foi considerada segura em parturientes submetidas à analgesia peridural. Nenhuma concentração do fármaco foi detectável em todas as

amostras de leite no limite de sensibilidade de 0,02 mcg.mL⁻¹.⁴⁸ A segurança também foi demonstrada para levobupivacaína,¹¹ cujo perfil da razão L/P é semelhante ao da bupivacaína racêmica.

Quanto à ropivacaína, dados limitados estão disponíveis, mas não há relatos de efeitos adversos em crianças amamentadas após analgesia materna com ropivacaína por via peridural.^{13,49}

Em relação à analgesia peridural para o trabalho de parto, a principal preocupação é que os agentes peridurais, principalmente os opioides, atravessem a placenta e diminuam os escores neurocomportamentais neonatais, o que pode afetar negativamente a amamentação. No entanto, é importante ter em mente que a exposição do bebê aos anestésicos através do leite materno é insignificante em comparação com a transferência placentária do medicamento. Diversos estudos foram publicados sobre esse assunto, com resultados conflitantes. Uma revisão sistemática que abordou os desfechos na amamentação após analgesia peridural de parto encontrou 12 estudos que demonstraram associações negativas entre as peridurais e o sucesso da amamentação, 10 estudos demonstraram ausência de efeitos e um estudo com associação positiva.⁴⁹ Os autores concordaram com as deficiências das publicações mencionadas por autores anteriores, como a seguir:⁵⁰ randomização inadequada, variação do tipo e dosagem da analgesia, diferentes métodos para avaliar o sucesso da amamentação e falha no controle das variáveis de confusão. Todas essas limitações tornam a literatura atual insuficiente para fazer recomendações baseadas em evidências com base nos escores neurocomportamentais neonatais. Portanto, mais estudos são necessários.

Conclusão

A amamentação é extremamente importante para o desenvolvimento da criança e, portanto, deve ser incentivada. Seu sucesso depende de vários fatores. Um dos fatores mais importantes é o apoio da família e da instituição onde o parto ocorre. A analgesia peridural pode possivelmente influenciar negativamente a qualidade da amamentação, mas os estudos não demonstraram a causa e, no momento, essa forma de analgesia é a que apresenta menos efeitos colaterais para o neonato.

De acordo com a literatura atual, a transferência dos agentes anestésicos mais comuns para o leite materno é muito pequena quando são usados em um tratamento de dose única. Portanto, os riscos para o lactente sadio são quase insignificantes e a amamentação não deve ser interrompida. No entanto, altas doses e repetidas administrações dos medicamentos aumentam significativamente o risco de efeitos adversos em recém-nascidos. Nessas situações, o anestesista, juntamente com o pediatra, deve fazer uma análise individual do risco/benefício. Outra consideração importante é que recém-nascidos prematuros, ou bebês com uma doença concomitante, são mais suscetíveis a desenvolver efeitos colaterais. Em todas essas situações, as mães devem estar bem informadas sobre os riscos e benefícios da terapia escolhida, bem como de seu impacto na amamentação.

Diferentemente dos outros anestésicos, o diazepam e a meperidina devem ser evitados em mulheres que amamentam. Embora alguns estudos sugiram que são seguros em doses únicas, os efeitos adversos em neonatos relatados por outros autores são muito importantes para não ser levados em consideração.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. World Health Organization. 10 facts on breastfeeding. Retirado em 15/04/2018 de <http://www.who.int/features/factfiles/breastfeeding/facts/en/index9.html>
2. American Academy of Pediatrics. Committee on drugs. Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics*. 2001;108:776-89.
3. Borgatta L, Jenny RW, Gruss L, et al. Clinical significance of methohexital, meperidine and diazepam in breast milk. *J Clin Pharmacol*. 1997;37:186-92.
4. Riordan J, Gross A, Angeron J, et al. The effect of labor pain relief medication on neonatal suckling and breastfeeding duration. *J Hum Lact*. 2000;16:7-12.
5. Walker M. Do labor medications affect breastfeeding? *J Hum Lact*. 1997;13:131-7.
6. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009;339:b2535.
7. Dalal PG, Bosak J, Berlin C. Safety of the breastfeeding infant after maternal anesthesia. *Pediatric Anesthesia*. 2014;24:359-71.
8. Spigset O. Anaesthetic agents and excretion in breast milk. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1994;38:94-103.
9. Nice FJ, DeEugenio D, DiMino TA, et al. Medications and breast-feeding: a guide for pharmacists I: pharmacy technicians and other healthcare professionals. *J Pharm Technol*. 2004;20:17-27.
10. Zanardo V, Volpe F, Parotto M, et al. Nitrous oxide labor analgesia and pain relief memory in breastfeeding women. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017:1-6.
11. Bolat E, Bestas A, Bayar MK, et al. Evaluation of levobupivacaine passage to breast milk following epidural anesthesia for cesarean delivery. *Inter J Obstetric Anesth*. 2014;23:217-21.
12. Lang C, Geldner G, Wulf H. Anästhesie in der stillperiode medikamententransfer von anästhetika und adjuvantien in die muttermilch. *Anaesthesist*. 2003;52:934-46.
13. Nassen CA, Schaefer C, Wirbelauer J, et al. Anästhesie und analgesie in der stillperiode kriterien der medikamentenauswahl. *Anaesthesist*. 2014;63:415-21.
14. Lee JJ, Rubin AP. Breastfeeding and anesthesia. *Anaesthesia*. 1993;48:616-25.
15. Biddle C. Update for nurse anesthetists: "Is it okay to breastfeed my baby after anesthesia?" A scientific basis for an informed response. *AANA J Cours*. 1994;62:537-43.
16. Patrick MJ, Tilstone WJ, Reavey P. Diazepam, and breastfeeding. *Lancet*. 1997;i:542-3.
17. Cole AP, Hailey DM. Diazepam and active metabolite in breast milk and their transfer to the neonate. *Arch Dis Child*. 1975;50:741-2.
18. Wesson DR, Camber S, Harkey M, et al. Diazepam and desmethyldiazepam in breast milk. *J Psychoactive Drugs*. 1985;17:55-6.

19. Montgomery A, Hale TW. ABM Clinical Protocol #15: analgesia and anesthesia for the breastfeeding mother, Revised 2012. *Breastfeeding Med.* 2012;7:547–53.
20. Andersen LW, Qvist T, Hertz J, et al. Concentrations of thiopentone in mature breast milk and colostrum following an induction dose. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1987;31:30–2.
21. Esener Z, Sarihasan B, Guven H, et al. Thiopentone and etomidate concentrations in maternal and umbilical plasma and in colostrum. *Br J Anaesth.* 1992;69:586–8.
22. Nitsun M, Szokol JW, Saleh HJ, et al. Pharmacokinetics of midazolam, propofol and fentanyl transfer to human breast milk. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;79:549–57.
23. Dailland P, Cockshott ID, Lirzin JD, et al. Intravenous propofol during cesarean section: placental transfer, concentrations in breast milk, and neonatal effects. A preliminary study. *Anesthesiology.* 1989;71:827–34.
24. Nakanishi R, Yoshimura M, Suno M, et al. Detection of dexmedetomidine in human breast milk using liquid chromatography–tandem mass spectrometry: application to a study of drug safety in breastfeeding after Cesarean section. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2017;1040:208–13.
25. Coté CJ, Kennep NB, Reed SB, et al. Trace concentrations of halothane in human breast milk. *Br J Anaesth.* 1976;48:541–3.
26. Volmanen P, Palomäki O, Ahonen J. Alternatives to neuraxial analgesia for labor. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011;24:235–41.
27. Richardson MG, Lopez BM, Baysinger CL. Should nitrous oxide be used for laboring patients? *Anesthesiol Clin.* 2017;35:125–43.
28. Stefani S, Hughes S, Shnider S, et al. Neonatal neurobehavioral effects of inhalation analgesia for vaginal delivery. *Anesthesiology.* 1982;56:351–5.
29. King TL, Wong CA. Nitrous oxide for labor pain: is it a laughing matter? *Anesth Analg.* 2014;118:12–4.
30. Stuttmann R, Schafer C, Hilbert P, et al. The breastfeeding mother and xenon anesthesia four case reports. *Breastfeeding and xenon anesthesia. BMC Anesthesiology.* 2010;10:1.
31. Fraser D, Turner JWA. Myasthenia gravis and pregnancy. *Proc R Soc Med.* 1963;56:379–81.
32. Henderson JJ, Dickinson JE, Evans SF, et al. Impact of intrapartum epidural analgesia on breastfeeding duration. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2003;43:372–7.
33. Volmanen P, Valanne J, Alahuhta S. Breastfeeding problems after epidural analgesia for labor: a retrospective cohort study of pain, obstetrical procedures and breastfeeding practices. *Int J Obstet Anesth.* 2004;13:25–9.
34. Torvaldsen S, Roberts CL, Simpson JM, et al. Intrapartum epidural analgesia and breastfeeding: a prospective cohort study. *Int Breastfeed J.* 2006;1:24.
35. Wittels B, Scott DT, Sinatra RS. Exogenous opioids in human breast milk and acute neonatal neurobehavior: a preliminary study. *Anesthesiology.* 1990;73:864–9.
36. Ransjo-Arvidson AB, Matthiesen AS. Maternal analgesia during labor disturbs newborn behavior: effects on breastfeeding, temperature, and crying. *Birth.* 2001;28:5–12.
37. Devroe S, De Coster J, Van de Velde M. Breastfeeding and epidural analgesia during labour. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009;22:327–9.
38. Goma HM, Said RN, El-Ela AM. Study of the newborn feeding behaviors and fentanyl concentration in colostrum after an analgesic dose of epidural and intravenous fentanyl in cesarean section. *Saudi Med J.* 2008;29:678–82.
39. Oberlander TF, Robeson P, Ward V, et al. Prenatal and breast milk morphine exposure following maternal intrathecal morphine treatment. *J Hum Lact.* 2000;16:137–42.
40. Feilberg VL, Rosenborg D, Christensen CB, et al. Excretion of morphine in human breast milk. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1989;33:426–8.
41. Robieux I, Koren G, Vanderbergh H, et al. Morphine excretion in breast milk and resultant exposure of a nursing infant. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1990;28:365–70.
42. Leuschen MP, Wolf LJ, Rayburn WF. Fentanyl excretion in breast milk. *Clin Pharm.* 1990;9:336–7.
43. Madej TH, Strunin L. Comparison of epidural fentanyl with sufentanil. Analgesia and side effects after a single bolus dose during elective cesarean section. *Anaesthesia.* 1987;42:1156–61.
44. Peiker G, Muller, Ihn W, et al. Ausscheidung von pethidin durch die muttermilch. *Zbl Gynaekol.* 1980;102:537–41.
45. Zeisler JA, Gaarder TD, De Mesquita SA. Lidocaine excretion in breast milk. *Drug Intell Clin Pharm.* 1986;20:691–3.
46. Ortega D, Viviani X, Lorec AM, et al. Excretion of lidocaine and bupivacaine in breast milk following epidural anesthesia for cesarean delivery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1999;43:394–7.
47. Giuliani M, Grossi GB, Pileri M, et al. Could local anesthesia while breast-feeding be harmful to infants. *J Pediatric Gastroenterol Nut.* 2001;32:142–4.
48. Naulty JS, Ostheimer G, Datta S, et al. Bupivacaine in breast milk following epidural anesthesia for vaginal delivery. *Reg Anaesth.* 1983;8:44–5.
49. French CA, Cong X, Chung KS. Labor epidural analgesia and breastfeeding: a systematic review. *J Human Lactat.* 2016;32:507–20.
50. Szabo AL. Intrapartum neuraxial analgesia and breastfeeding outcomes limitations of current knowledge. *Anesth Analg.* 2013;112:399–405.