



**FARMÁCIA
FELIPE CASTRO DE SOUSA**

**EFEITOS NEONATAIS ASSOCIADOS AO USO DE
OPIÓIDES DURANTE A GESTAÇÃO**

PATOS DE MINAS/MG

2013

FELIPE CASTRO DE SOUSA

**EFEITOS NEONATAIS ASSOCIADOS AO USO DE
OPIÓIDES DURANTE A GESTAÇÃO**

Artigo apresentado à Faculdade Patos de Minas –
FPM, como requisito para a conclusão do Curso
de Graduação em Farmácia.

Orientadora: Prof. Ms. Nathalya Isabel de Melo.

PATOS DE MINAS/MG

2013

663.991 SOUSA, Felipe Castro de
S725e Efeitos neonatais associados ao uso de
opióides durante a gestação/Felipe Castro de Sousa
Orientadora: Ms. Nathalya Isabel de Melo. Patos de
Minas: [s.n.], 2013.
30p.

Artigo de Graduação – Faculdade Patos de
Minas - FPM
Curso de Bacharel em Farmácia

1.Ópio 2.Opióides 3.Síndrome de abstinência
neonatal I.Felipe Castro de Sousa II.Título

FELIPE CASTRO DE SOUSA

EFEITOS NEONATAIS ASSOCIADOS AO USO DE OPIÓIDES
DURANTE A GESTAÇÃO

Trabalho de Conclusão de Curso aprovado em _____ de _____ de 20____, pela
comissão examinadora constituída pelos professores:

Orientador: _____
Prof. Ms. Nathalya Isabel de Melo
Faculdade Patos de Minas

Examinador: _____
Prof. Ms. Elizaine Aparecida Guimarães Bicalho
Faculdade Patos de Minas

Examinador: _____
Prof. Ms. Taciano dos Reis Cardoso
Faculdade Patos de Minas

Dedico este trabalho à
minha pequena Lívia.

EFEITOS NEONATAIS ASSOCIADOS AO USO DE OPIÓIDES DURANTE A GESTAÇÃO

SOUSA, Felipe Castro de¹

MELO, Nathalya Isabel de²

RESUMO

Desde a idade antiga o ópio é utilizado para fins terapêuticos e prazerosos. A enorme capacidade de causar dependência e a grande quantidade de efeitos colaterais fizeram com que alguns de seus derivados fossem proibidos e o uso passado a ser rigorosamente controlado. Grávidas, ao fazerem uso de opióides, expõem o feto a sofrerem seus efeitos, visto a capacidade de transferências placentária dos mesmos. O objetivo principal deste estudo é descobrir a melhor forma de intervenção para proteger o recém-nascido dos efeitos da droga, desde o período intrauterino até após seu nascimento, minimizando as consequências da exposição fetal ao opióide. Para alcançar este objetivo foi desenvolvida uma pesquisa bibliográfica baseada em livros, teses e artigos publicados em revistas de alta credibilidade. Os possíveis efeitos teratogênicos e a síndrome de abstinência neonatal são abordados na presente revisão bibliográfica, além dos tipos de tratamentos existentes para a gestante dependente e para o neonato, sejam farmacológicos, utilizando fármacos opióides de substituição e não opióide em associação, ou tratamentos não farmacológicos envolvendo práticas de minimizar os sintomas da abstinência.

Palavras-chave: Ópio. Opióides. Síndrome de abstinência neonatal.

¹ Aluno do 8º período de graduação em farmácia pela faculdade Patos de Minas - FPM.
(felipecastrodesousa@hotmail.com)

² Farmacêutica, Professora Orientadora, Docente na Faculdade Patos de Minas - FPM.
(nathalyaisabel@gmail.com)

INTRODUÇÃO

Talvez o ópio seja o hipnoanalgésico usado há mais tempo pela humanidade. Devido à forte capacidade de dependência e tolerância, seu uso passou a ser controlado e alguns de seus derivados foram até mesmo proibidos. A heroína, a qual teve seu uso proibido, é o opióide mais utilizado como droga de abuso. Além dos viciados em heroína, existem também os dependentes de opióides lícitos, que abusam de prescrições médicas para sustentar o vício onde 34% de aproximadamente 1,5 milhões de usuários problemáticos de opióides são mulheres em idade fértil (MOREIRA, 2011).

Levando em consideração o eminente risco de cada vez mais mulheres, dependentes de opióides, fazerem uso da droga mesmo estando grávidas, realizou-se a presente revisão bibliográfica.

Dois fatores são aprofundados no presente estudo: Os riscos que o neonato corre devido a exposição fetal, como por exemplo, a restrição do desenvolvimento intrauterino, doenças congênitas, parto pré-maturo e até mesmo morte fetal; e a síndrome de abstinência neonatal que é a dependência psíquica e biológica do neonato ao opióide.

A síndrome de abstinência neonatal é manifestada com diversos sintomas do sistema nervoso central, trato gastrointestinal e respiratório, e sistema nervoso autônomo, que se não tratados podem se agravar a quadros de convulsões e morte súbita. O tratamento exige uma antecipada avaliação que identifique o nível de abstinência do neonato para verificar se há a necessidade de tratamento farmacológico.

O foco do estudo está no neonato e o objetivo principal é descobrir a melhor forma de intervenção para protegê-lo da droga, desde o período intrauterino até seu nascimento e completa cura da síndrome de abstinência, fazendo com que as consequências da exposição precoce ao opióide sejam mínimas ou inexistentes.

Foi feita uma abordagem ampla sobre os efeitos dos opióides, sua capacidade de transpor a membrana placentária, efeitos causados no embrião/feto, no recém-nascido e abordagens terapêuticas à gestante dependente e ao neonato.

METODOLOGIA

O presente trabalho se trata de uma pesquisa básica de caráter qualitativo-descritivo e cunho bibliográfico, que busca a ampliação do conhecimento teórico, tendo como objetivo o conhecimento pelo conhecimento (FILHO *apud* ANDER, 1978).

O desenvolvimento da pesquisa se baseou em artigos científicos, teses e livros de credibilidade comprovada, obtidos por meio da Biblioteca Central da Faculdade Patos de Minas – FPM e sites de pesquisa como SCIELO, GOOGLE ACADÊMICO, LILACS e BIREME.

As principais palavras chaves utilizadas foram “dependência de neonatos à opióides”, “opióides”, “efeitos do ópio na gestação”, “síndrome de abstinência neonatal” “transferência placentária de opióides”. O período da coleta de dados foi entre julho de 2012 e setembro de 2013.

A análise do conteúdo pesquisado teve por meta a elaboração de um texto descritivo com sustentações fidedignas, abordando objetivamente os tópicos mais relevantes e úteis ao tema.

1 O ÓPIO E SEUS EFEITOS

Ópio é o nome da substância extraída da planta Papoula do Oriente, cujo nome científico é *Papaver Somniferum* L, a qual é nativa da Ásia menor (região oriental da Turquia). O ópio propriamente dito é um látex (sulco leitoso) extraído das sementes ainda imaturas da papoula, o qual sofre processo de pulverização após a extração. Não se sabe ao certo quando o ópio foi descoberto e iniciado seu uso. Segundo Oga (1996, p.243) “admite-se que o ópio tenha sido utilizado pelos sumerianos (antigos povos da babilônia) há 4.000 a.C. Na bíblia, segundo alguns dicionários bíblicos, o ópio recebe a denominação de água de fel. Em Jeremias, capítulo 8, versículo 14 está escrito: “O senhor, nosso Deus, decidiu que pereçamos, fazendo-nos beber água de fel, já que pecamos contra ele”, relacionando o ópio como uma espécie de bebida envenenada (OGA, 1996; DUART, 2005).

É constituído por uma grande quantidade de alcalóides, sendo estes responsáveis por pelo menos 25% do peso bruto do pó de ópio. Segundo Duart (2005), os alcalóides constituintes do ópio são classificados em dois grupos: os derivados do fenantreno e os derivados da benzil-isoquinolina. Os alcalóides do grupo fenantreno exercem suas ações principalmente no sistema nervoso central, sendo o protótipo deste grupo a morfina, a qual é o alcalóide em maior quantidade no ópio (representa 10% do total de alcalóides presentes no ópio). Os derivados do grupo benzil-isoquinolina possuem ação espasmolítica, sendo a papaverina seu principal alcalóide (DUART, 2005).

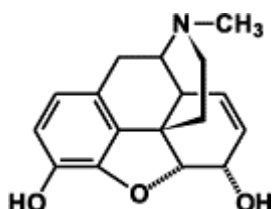


Figura 1: Estrutura química da morfina

Fonte: PINTO *et al*, (2002)

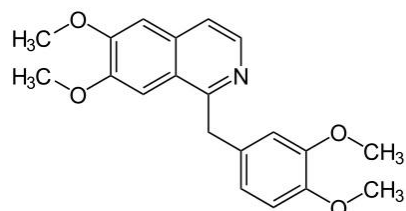


Figura 2: Estrutura química da papaverina

Fonte: FARMACOPÉIA, (1996)

As denominações para os alcalóides derivados do ópio foram se modificando com o passar do tempo. O termo opiáceos foi designado para se referir aos derivados naturais do ópio, como a morfina e a papaverina, enquanto o termo opióide se refere aos derivados semi-sintéticos e sintéticos como heroína e metadona. Contudo, ao longo dos anos, a denominação opióides passou a ser usada para representar todos os derivados do ópio, sejam eles naturais, semi-sintéticos ou sintéticos, muito embora alguns autores ainda utilizem a divisão entre opiáceos e opióides. Também é usado o termo narcótico para representar os opióides, eis que este termo se refere às drogas que diminuem a dor (analgesia) e aumentam o sono (hipnose), entretanto, na farmacologia, o termo preferencial para representar tais fármacos é hipnoanalgésicos (OGA, 1996; DUART, 2005; PASSAGLI, 2011).

Embora o ópio viesse sendo utilizado desde milhares de anos antes de Cristo, um estudo farmacológico sobre seus constituintes e efeitos só veio a ser realizado após o século XVII. Acredita-se que a primeira publicação especificamente sobre o

ópio foi feita em 1700, pelo médico londrino John Jones, com o livro *Misteries of Opium Revealed*, o qual alertava sobre os riscos de dependência e efeitos adversos. Em 1803 Friedrich Sertuner isolou o primeiro alcaloide do ópio e o denominou de morfina em homenagem ao deus grego do sonho Morfeu. Sertuner descobriu que a morfina isolada apresentava seu efeito analgésico 10 vezes mais poderoso que o ópio bruto, sendo que o ópio sem o alcaloide morfina, não apresentava efeito analgésico. Alguns anos depois, a morfina teve seus riscos proclamados pelo seu próprio descobridor: “considero meu dever chamar a atenção para os efeitos terríveis dessa substância a fim de que uma calamidade pública possa ser evitada” escreveu Sertuner após uma auto-experiência com a morfina (DUART, 2005; PASSAGLI, 2011).

Um fator que contribui muito para estes terríveis efeitos que Sertuner se referiu, é a dependência. Os efeitos incrivelmente prazerosos proporcionados pelo ópio, parecem inalcançáveis por quaisquer outros meios, onde relatos de usuários afirmam que as primeiras doses causam uma sensação equivalente a um orgasmo, sendo que o ponto de concentração do prazer fica próximo ao abdômen, além de proporcionar um estado mental como se a pessoa estivesse isolada do mundo. No século XIX, De Quincey usou ópio para a cura de uma dor de dente e mais tarde publicou em um livro os efeitos que sentiu:

Dentro de uma hora, oh céus! Que extraordinária mudança! Que ressurgimento das mais intangíveis profundezas de espírito! Que revelação do meu mundo interior. O fato das minhas dores terem desaparecido pareceu-me então um insignificância. Esse efeito negativo foi consumido no abismo de um prazer divinal subitamente revelado. Aqui estava apenácea para todo e qualquer sofrimento humano; aqui estava o segredo da felicidade (DUART *apud* QUINCEY, 2005).

A dependência a opióides é considerada neurobiológica, sendo que uma interrupção abrupta da droga em um dependente pode levar a diversos sinais e sintomas os quais compõem o diagnóstico da síndrome de abstinência. OGA (1996) inclui nestes sintomas:

Agitação, ansiedade, bocejo, transpiração, lacrimejamento, irritação, inquietude, calafrio, febre, vômito, respiração ofegante, perda de apetite, insônia, hipertensão, perda de peso, rinorreia, convulsões, hiperatividade do sistema nervoso simpático (OGA, 1996).

Após a interrupção da droga o usuário pode ficar sofrendo tais sintomas de abstinência de 5 a 10 dias. A síndrome é perigosa e pode levar a morte por problemas cardíacos ou intestinais. Após este período, os sintomas da abstinência começam a diminuir e o paciente entra em estado de recuperação. Outro fator negativo para os dependentes é a tolerância. A tolerância leva os usuários a terem de usar doses cada vez maiores para conseguirem alcançar os efeitos de antes. A dose necessária para se ter um efeito sedativo em um indivíduo tolerante pode ser de até 4 vezes maior que a dose necessária para se ter o mesmo efeito em um indivíduo que nunca fez uso de opióides antes (OGA, 1996; DUART, 2005; PASSAGLI, 2011).

O nível de tolerância varia entre os opióides, sendo que esta variação está ligada à quantidade de receptores que ele ocupa. Sendo assim, opióides de alta potência ocupam um número pequeno de receptores e por isto possuem um nível menor de tolerância. Já opióides de menor potência necessitam ocupar um número maior de receptores para obter um determinado efeito, induzindo assim mais facilmente a tolerância. A variação do grau de tolerância também varia em relação aos efeitos. O grau de tolerância dos efeitos analgésicos, euforizantes e depressores respiratórios, são maiores do que os de miose e constipação. A característica diferencial da tolerância dos opióides é que ela é cruzada, ou seja, diferentes opióides, mesmo que não tenham muita semelhança estrutural, apresentam tolerância parecida, sendo assim, a troca do uso de um opióide por outro não diminui muito o estágio de tolerância em que se encontra o usuário (OGA, 1996; KRAYCHETE; SAKATA, 2012).

As duas formas mais comuns de se iniciar um uso abusivo e conseqüentemente, uma dependência ao ópio, é quando se inicia o uso por meio de uma prescrição médica, onde o paciente, mesmo após o final do tratamento, insiste no seu uso, ou quando é indicado por um usuário já dependente. A facilidade de acesso aos opióides também é um fator relevante que ajuda a crescer o número de dependentes pelo mundo, fato este que explica o significativo número de dependentes médicos, enfermeiros e de outras áreas ligadas à saúde (OGA, 1996).

Atualmente o mecanismo de ação dos opióides é amplamente conhecido e estudado. Nosso corpo possui receptores que se ligam especificamente aos opióides. Estes receptores se localizam na proteína G, a qual se encontra na membrana celular. Quando os opióides ativam os receptores, estes inibem a

adenililciclase, acarretando um aumento no efluxo pós sináptico de K^+ e reduzindo simultaneamente o influxo pré-sináptico de Ca^{2+} . O aumento no efluxo pós sináptico de K^+ causa hiperpolarização, que diminui a resposta do neurônio pós-sináptico aos neurotransmissores excitatórios. Já a diminuição do influxo pré-sináptico de Ca^{2+} , diminui a liberação de neurotransmissores excitatórios. Resumindo, teremos uma diminuição na sensibilidade do neurônio aos neurotransmissores que levam o estímulo doloroso e, simultaneamente, uma retenção desses neurotransmissores, impedindo eles de chegarem ao neurônio com a sensação dolorosa, causando assim a analgesia (FINKEL *et al*, 2010).

O marco no desenvolvimento dos estudos sobre os receptores opióides foi feito pelo presidente americano Richard Milhous Nixon em 1973, quando ele declarou guerra contra a heroína, estimulando vários importantes estudos e pesquisas sobre os opióides. Pesquisas identificaram três receptores opióides os quais foram nomeados com a primeira letra grega do opióide utilizado para estimulá-lo, sendo μ (mi), κ (kappa) e σ (sigma). O primeiro opióide a estimular o receptor μ foi a morfina, κ pela cetociclazocina e o σ pelo SKF10047 (N-alilnormetazocina). Posteriormente foi constatado que o receptor σ não pertencia à classe dos opióides. Anos depois, Kosterlitz e col. determinaram um novo tipo de receptor opióide denominando-o de δ (delta) por ter sido descoberto através de pesquisas em ratos *vas deferens* (MARTINS *et al*, 2012).

Alguns efeitos são mais característicos em um determinado receptor do que em outro. Por exemplo, os receptores μ causam depressão respiratória, alteração no trânsito intestinal, euforia e disforia, os κ alteram a termorregulação, diurese, causam alucinações e os δ interferem nas funções cognitivas. Os receptores também possuem singularidades quanto a sua localização em nosso organismo. Os receptores μ possuem maiores concentrações nas laminae III e IV do córtex cerebral, no tálamo e no trato gastrointestinal, enquanto os κ se concentram mais no hipotálamo, medula espinhal e neurônios sensitivos periféricos, já os δ nos núcleos pontinos, amígdalas, bulbo olfatório, córtex cerebral profundo e neurônios sensitivos periféricos (MARTINS *et al*, 2012).

Atualmente na farmacologia, os opióides são usados principalmente como analgésicos no combate a dor. Sua maior eficiência é em analgesia das dores nociceptivas (derivadas de lesão tecidual sem comprometimento do sistema nervoso central), contudo também são administrados para o combate as dores neuropáticas

(derivadas de dano ao sistema nervoso central) mesmo tal prática sendo discordante entre alguns autores. Segundo Kraychete, Sakata (2012), em uma análise foi verificado que opióides são usados em 80% dos casos de dores nociceptivas, 12% em neuropáticas, 7% em fibromialgia e 1% em dores mistas. Os opióides também são preferencialmente usados para tratar dores relacionadas ao câncer, porém frequentemente são usados também para alívio de dores não oncológicas, embora exista controvérsia para tal prática. No caso das dores não oncológicas a preferência em opióides está nas síndromes de lombalgia, osteoartrite, neuropatia e artrite reumatóide (PIMENTA *et al*, 1999; DUART, 2005; KRAYCHETE; SAKATA, 2012).

Em relação a frequência da dor, os opióides são usados tanto para dor crônica quanto para a dor aguda. O fármaco preferencial para dor crônica é a morfina, sendo que para dores agudas, principalmente pós-operatórias, o opióide de escolha é a meperidina. A administração do opióide, seja para dor crônica ou aguda, deverá ser feita em intervalos fixos, ao menos nas primeiras 24 horas. Infelizmente esta importante prática não vem sendo obedecida por grande parte dos médicos, principalmente nas prescrições de opióides para dores pós-operatórias. Em uma pesquisa feita por Daudt *et al* (1998) no hospital de clínicas de Porto Alegre/RS, 83% das prescrições de opióides em pacientes pós cirúrgicos, constava a posologia SN (se necessário). O opióide com maior número de prescrições como estas, consideradas inadequadas, foi a meperidina (97% das prescrições). A morfina teve um número menor, porém ainda expressivo (43% das prescrições) (DAUDT *et al*, 1998).

2 A TRANSFERÊNCIA PLACENTÁRIA DE OPIÓIDES

O uso de drogas ilícitas ou prescritas durante a gravidez não é uma raridade. Considerando a extensa idade fértil da mulher (aproximadamente 30 anos), vários fatores podem levá-la a usar drogas em algum momento da gestação. Muitas mulheres que estão em tratamento farmacológico com opióides, devido a doenças crônicas, acabam engravidando com o tratamento ainda em curso. Outras já eram usuárias abusivas e ao engravidar, continuam o uso, pois não conseguem

abandonar o vício. A própria gravidez por si só, gera sintomas que podem levar a gestante a recorrer de medicamentos para a preservação de seu bem estar (CAVALLI *et al*, 2006).

Uma estimativa feita em 2008 apurou que o número de pessoas que já usaram drogas ilícitas, ao menos uma vez naquele ano, foi de 155 a 250 milhões. O número de homens usuários de drogas ilícitas é maior que o de mulheres, entretanto, elas são maioria em relação ao uso abusivo de drogas farmacêuticas. Uma pesquisa feita pela NSDUH (National Survey on Drug Use and Health) apontou em 2009 que 4,5% das mulheres grávidas entre 15 e 44 anos de idade, usaram drogas ilícitas no último mês de gestação. Já a EMCDDA (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction) apurou que na União Européia e Noruega existem cerca de 1,3 à 1,7 milhões de usuários problemáticos de opióides, sendo 34% desta população, mulheres em idade fértil (CAVALLI *et al*, 2006; MOREIRA, 2011).

Há carências de estudos sobre o transporte de substâncias na placenta durante os primeiros meses gestacionais, sendo a grande maioria dos estudos, feitos em pacientes já nos últimos meses de gravidez. Durante a gestação, há um percentual maior da fração livre da droga no organismo materno, tendo em vista a queda do número de proteínas plasmáticas, causada por hormônios liberados na gravidez. Quanto mais droga livre no organismo, maiores são seus efeitos e a chance de se chegar ao feto. O feto possui sempre menor quantidade de proteínas plasmáticas do que a mãe, conseqüentemente, maior ainda será a fração livre da droga em sua circulação (CAVALLI *et al*, 2006; MOREIRA, 2011).

A placenta é uma barreira lipídica entre as circulações materna e fetal. Possui 20 cm de diâmetro, 2 cm de espessura e 500g de peso. Sua área é de 67,02 m². Substâncias na forma não ionizada e de baixo peso molecular, podem atravessá-la. Infelizmente, quase todas as drogas de abuso possuem baixo peso molecular e são lipossolúveis, sendo, portanto, capazes de atravessar a placenta e alcançar a circulação fetal. O tempo de exposição à droga durante a gestação é um fator relevante. O uso contínuo de drogas na gravidez tem trazido conseqüências bem piores do que uso agudo e esporádico (CAVALLI *et al*, 2006; CHAVES *et al*, 2009; MOREIRA, 2011).

Há três processos diferentes em que uma droga consegue atravessar a membrana placentária e chegar ao feto. O mais frequente é por difusão simples,

devido não ter gasto de energia, nem auxílio de carreadores. Neste processo a concentração da droga no sangue da mãe é maior que a da placenta, ocorrendo então um gradiente de concentração em que as partículas (droga) do meio mais concentrado (sangue materno) se movem para o meio menos concentrado (placenta) até ao equilíbrio. Outro processo de transferência é por difusão facilitada, onde não há gasto de energia, porém necessita-se de carreadores (proteínas de membrana) para que as drogas transponham a membrana placentária. Estes carreadores estão inseridos na membrana e possuem sítios de ligação nos quais as drogas se ligam e conseguem atravessar a membrana. Quando a concentração da droga for menor que a da placenta, não haverá gradiente de concentração, não sendo possível a difusão simples ou facilitada entretanto, ainda há um meio possível da droga atravessar a membrana placentária, que é através do transporte ativo (CHAVES *et al*, 2009).

O transporte ativo não é muito frequente, devido ao gasto de energia e de carreadores ao mesmo tempo, sendo que normalmente a concentração de drogas na circulação materna é maior que da circulação fetal. O carreador, após a droga ter se ligado a ele, necessita girar para o lado oposto, funcionando como uma porta giratória, colocando a droga no meio interno. Para isto o carreador necessitará de energia, a qual será obtida por meio de ATP (trifosfato de adenosina). Exemplos de substâncias que utilizam difusão simples para atravessar a membrana placentária são O₂, CO₂, sódio, cloreto, ácidos graxos e a maioria das moléculas com peso molecular abaixo de 600 daltons. Glicose e ácido láctico atravessam por difusão facilitada, e por transporte ativo atravessam o cálcio, ferro, aminoácidos e vitaminas A e C (CHAVES *et al*, 2009).

Recentemente foram descobertos importantes aliados na proteção ao feto contra as drogas e demais agentes tóxicos que a gestante possa ter consumido. Estudos demonstraram que a placenta possui proteínas transportadoras da família ABC (ATP-binding protein), onde segundo Cavalli *et al* (2006):

Acredita-se que esses transportadores possam limitar consideravelmente a transferência placentária de drogas, pois fazem o transporte de algumas substâncias, que atravessam a barreira, novamente para a circulação materna, protegendo o feto de possíveis agentes tóxicos (CAVALLI, *et al* 2006).

Um maior esclarecimento acerca do mecanismo usado por estas proteínas transportadoras, que extraem a droga da circulação fetal para a materna, trará um importante avanço na administração de medicamentos às gestantes, pois se saberá de antemão, que a droga prescrita será extraída da placenta e reencaminhada à circulação materna, não causando qualquer efeito no feto (CAVALLI *et al*,2006).

Com relação à transferência placentária de opióides, a literatura mostra que, quase todas as drogas da classe conseguem cruzar a placenta, devido ao baixo peso molecular e a alta lipossolubilidade. Os opióides mais citados, quando se fala em transferência placentária são heroína, morfina, codeína, metadona, buprenorfina, fentanil, naltrexona e naloxona (CAVALLI *et al*, 2006; FERREIRA, FERNANDES, 2008; CHAVES *et al*, 2009; MOREIRA, 2011; MARGOTTO, 2013).

A heroína foi lançada pela Bayer em 1898, para substituir a morfina nos tratamentos analgésicos, pois se acreditava que a heroína causaria menor dependência, entretanto o que se viu foi uma dependência bem maior que a própria morfina, tendo posteriormente seu comércio sido proibido, muito embora sua venda continue até os dias de hoje no narcotráfico, sendo o opióide mais usado como droga de abuso. Trata-se de um alcalóide semi-sintético, derivado da morfina, de peso molecular 369,42 g/mol, cujo nome científico é diacetilmorfina. Ela atravessa facilmente a placenta, e os neonatos filhos de mães heroinodependentes possuem elevada síndrome de abstinência ao nascer. Síndrome de abstinência é o conjunto de sintomas fisiológicos que a pessoa apresenta, devido ter cessado abruptamente o consumo de uma substância a qual era dependente. Teratogênias como restrição no crescimento intra uterino e morte súbita, também estão presentes nos neonatos, devido à transferência placentária da heroína (OGA, 1996).

Também foi identificada e quantificada no líquido amniótico, cordão umbilical e leite materno, a morfina, comprovando-se sua efetiva transposição à membrana placentária. Outro opióide de alta transferência placentária é a metadona que inclusive possui uma síndrome de abstinência neonatal mais longa que outros opióides devido a seu alto tempo de meia-vida (16 a 25 horas). Mesmo apresentando longa síndrome de abstinência neonatal, nos EUA ela é frequentemente usada para se tratar gestantes usuárias de heroína, pois sua meia-vida é longa, aumentando assim, o tempo de duração dos efeitos no corpo e conseqüentemente, o tempo entre uma dose e outra, diminuindo o número de doses por mês, além de cessar o uso ilícito e a atividade criminal. A metadona também tem

apresentado estudos que demonstram menores doenças teratogênicas ao neonato, quando comparada a heroína (FERREIRA, FERNANDES, 2008; CHAVES *et al*, 2009; MOREIRA, 2011; MARGOTTO, 2013).

A transferência placentária da buprenorfina é menor devido seu maior peso molecular (467,64 g/mol) e ainda, devido parte dela sofrer metabolização na placenta. Mesmo assim ela é detectada no cordão umbilical, sangue, urina e mecônio neonatal. Derivada da tebaína, ela é agonista parcial do receptor μ e antagonista do κ . Estudos tem demonstrado que a síndrome de abstinência neonatal com este medicamento é a menor dentre os opióides, sendo na maioria dos casos moderada, sem haver a necessidade de tratamento farmacológico. Entretanto os efeitos teratogênicos da buprenorfina no feto, ainda não foram amplamente estudados (FERREIRA, FERNANDES, 2008; MOREIRA, 2011; MARGOTTO, 2013).

Além do uso abusivo e farmacológico, opióides também podem ser usados na gestante em anestésias obstétricas. O opióide de escolha nesta prática é o fentanil e seu derivado sulfentanil, ambos utilizados por via peridural, causando analgesia espinhal e supraespinhal. O pouco espaço de tempo entre a aplicação do anestésico para cesariana, até a retirada do recém nascido, já é suficiente para que o fentanil atravesse a membrana placentária e chegue ao feto, ainda dentro do útero materno. Existe uma classificação, feita pela FDA (Food and Drug Administration), que relaciona o risco que uma droga pode causar no desenvolvimento embriofetal, estando o fentanil enquadrado na categoria C:

O risco não pode ser afastado. Faltam estudos em humanos e os estudos em animais ou são positivos ou igualmente faltam. Entretanto, os benefícios potenciais podem justificar o possível risco (CHAVES *et al apud* FDA, 2009).

Em anestesia geral (venosa) para parto cesário, o fentanil é administrado em dose única de 100 μ g. Este fármaco possui alta taxa de transferência placentária (90%), sendo encontrados no momento do parto, níveis de concentração plasmática de 0,245 ng/mL no feto e 0,310 ng/mL na mãe. Por estes fatos, a anestesia regional (peridural) por fentanil é mais segura e mais utilizada que a anestesia geral (venosa). Já o uso da morfina em analgesia de parto cesáreo não é comum. Sua preferência é para a analgesia pós-operatória. Nas raras vezes em que é administrada durante a cesárea, sempre está combinada com outro anestésico, e

em quantidades pequenas que sequer chegam ao feto (CAVALLI *et al*, 2006; CHAVES *et al*, 2009; MARGOTTO, 2013).

Além dos opióides, outras drogas estimulantes ou depressoras do SNC como benzodiazepínicos, barbitúricos, anfetaminas, álcool e antidepressivos, também transpõem a membrana placentária e causam dependência aos neonatos. Curiosamente, segundo Ferreira, Fernandes (2008), a cocaína também apresenta transferência placentária, entretanto não causa síndromes de abstinência ao neonato (FERREIRA, FERNANDES, 2008; CHAVES *et al*, 2009).

3 EFEITOS TERATOGÊNICOS NO EMBRIÃO/FETO E A SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA NEONATAL (SAN)

Dados sobre efeitos teratogênicos em recém-nascidos expostos a opióides durante o período gestacional ainda são obscuros devido a fatores que interferem nos estudos, como más condições socioeconômicas e interferência de outras drogas como tabaco, álcool, etc. Alguns problemas verificados no nascimento desaparecem com a integração de boas relações familiares em ambiente livre de drogas, enquanto recém-nascidos que continuam em um ambiente social ruim, os problemas neurológicos continuam. Isto leva a crer que algumas teratogênias como desenvolvimento neurológico, estão relacionadas mais à privação de ambiente social, do que à própria exposição ao opióide. O tempo de exposição do feto ao opióide é um fator relevante quanto a frequência e gravidade de doenças teratogênicas em recém-nascidos. Como presumido, o uso prolongado da droga na gestação está relacionado a doenças mais graves (FERREIRA, FERNANDES, 2008; MOREIRA, 2011).

Até o momento, poucos efeitos teratogênicos foram associados aos opióides, sendo considerados escassos se comparados a outras drogas como álcool e cocaína. Os mais citados são: restrição do crescimento intrauterino, baixo peso, prematuridade, depressão respiratória, mortalidade e morbidade perinatais, aumento do pH sanguíneo durante a primeira semana. É desconhecido como o opióide inibe o crescimento intrauterino. Não se deve deixar de mencionar que a

abstinência aguda da mãe pode levar a morte fetal ou parto prematuro no último trimestre, sendo então essencial o tratamento farmacológico da gestante com um opióide de substituição, dependendo do grau de dependência em que ela se encontrar (MOREIRA, 2011).

A dependência de neonatais à opióides devido ao uso na gestação é identificada através de inúmeros sintomas apresentados pelos recém-nascidos, que juntos compõem a síndrome de abstinência neonatal (SAN). A síndrome de abstinência neonatal a opióides é muito frequente. Serrano *et al* (2004) e Martins, Guedes, João (2008) relatam respectivamente, índices de SAN em 90% e 71% dos casos de recém-nascidos filhos de mães que usaram opióides na gestação. No entanto ela deve ser considerada como diagnóstico de exclusão, segundo Margotto (2013):

Considerar antes a possibilidade de hipoglicemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, hipertireoidismo, hemorragia intracraniana, asfixia perinatal, sepse, hiperviscosidade ou estados de hipoxia ou insuficiência respiratória (MARGOTTO, 2013).

O diagnóstico deve ser feito com auxílio de estudos toxicológicos em amostras biológicas como urina, mecônio, líquido amniótico, cabelos e unhas. O teste no mecônio tem maior sensibilidade, entretanto o de urina é mais utilizado (MOREIRA, 2011).

A SAN dos opióides parece ser a mais frequente e grave em relação às outras drogas. Segundo um estudo, a prevalência de SAN em heroína foi de 14%, cocaína 6%, e cocaína mais heroína foi de 35%. Assim como nas anomalias causadas, o tempo de exposição intrauterino também é um fator relevante na SAN. Um dado que reforça tal pensamento é a menor frequência de SAN em recém-nascidos pré-termo (FERREIRA, FERNANDES, 2008; MARGOTTO, 2013).

Os sintomas da SAN apresentados pelo recém-nascido de forma aguda ou subaguda são derivados de alterações no sistema nervoso central, trato gastrointestinal e respiratório, e sistema nervoso autônomo. Os mais mencionados pela literatura são: irritabilidade do sistema nervoso central, disfunção gastrintestinal, hipervigilância, hiperatividade, sucção exacerbada, tremores, choro agudo, tônus muscular aumentado, desconsolo, reflexos tendinosos aumentados, perturbação do padrão de sono, problemas alimentares, hipertonia, reflexo de moro exagerado,

dificuldade respiratória como rinorreia, obstrução nasal, taquipneia, retrações torácicas, adejo nasal, cianose intermitente e apneia, tendência à regurgitação e vômitos em jato, bocejos, elevação da temperatura, espirros e alterações da pele, fezes moles ou líquidas sendo que esta última contribui para desidratação e desequilíbrio eletrolítico (FERREIRA, FERNANDES, 2008; MOREIRA, 2011; MARGOTTO, 2013).

O sintoma mais grave é a convulsão, sendo que seu mecanismo ainda não foi esclarecido. Em média, aparece após 10 dias de vida. Felizmente ainda é raro episódios de convulsões em SAN, entretanto ela pode aparecer mesmo estando o recém-nascido recebendo tratamento farmacológico. O pior desfecho que uma SAN pode levar é a morte súbita do recém-nascido. Apesar de rara, a morte súbita em recém-nascidos com SAN é 3 vezes superior à média normal. Ela aparece em recém-nascidos com SAN muito graves, que necessitam de combinações de mais de um agente terapêutico para alívio e tratamento da mesma (FERREIRA, FERNANDES, 2008; MOREIRA, 2011).

O início da SAN sofre influência direta no tipo de opióide em que foi exposto, e o tempo que se passou da última dose consumida pela mãe. Normalmente as manifestações ocorrem a partir de 3 a 5 dias após a última exposição ao feto. Com relação ao tipo de opióide, a heroína provoca sintomas da SAN logo nas primeiras 24 horas, enquanto a metadona, devido sua longa meia-vida, tem o quadro de SAN iniciado mais tarde, entretanto mais duradouro do que o primeiro (FERREIRA, FERNANDES, 2008; MOREIRA, 2011; MARGOTTO, 2013).

Desde os anos 70, o sistema mais utilizado nos EUA para se quantificar o nível de abstinência em que se encontra o recém-nascido é o sistema de Escala de Finnegan. Quanto maior for a pontuação na Escala de Finnegan, maior é a gravidade da SAN. A partir da pontuação 8, já é recomendado se iniciar o tratamento farmacológico. Apesar de ser tradicional, a Escala de Finnegan é considerada complexa por apresentar 31 itens. A Associação Americana de Pediatria recomenda outro sistema de escala mais fácil, objetivo e viável de se utilizar na rotina de uma unidade neonatal de grande fluxo. O sistema de Lipsitz possui apenas 11 itens, sendo que o tratamento farmacológico deve ser considerado quando a pontuação é maior que 4 (FERREIRA, FERNANDES, 2008; MOREIRA, 2011; MARGOTTO, 2013).

Sinais	Escore			
	0	1	2	3
Tremores (atividade muscular dos membros inferiores)	normal	aumento mínimo quando com fome ou quando incomodado	moderado ou grande aumento quando não incomodado; diminui quando alimentados ou mantidos firmemente	aumento marcado ou contínuo quando não perturbado, evoluindo para movimentos convulsivos
Irritabilidade (choro excessivo)	nenhum	aumento leve	moderado a severo quando incomodado ou com fome	aumento importante quando não incomodado
Reflexos	normal	aumentados	marcadamente aumentados	-
Fezes	normais	explosivas, mas com frequência normal	explosivas, mas com frequência superior a 8 vezes/dia	-
Tônus Muscular	normal	aumentados	rígida	-
Abrasões na pele	Não	vermelhidão nos joelhos e cotovelos	ruptura da pele	-
Frequência respiratória / min	< 55	55 - 75	76 - 95	-
Espirros repetitivos	Não	Sim	-	-
Bocejos repetitivos	Não	Sim	-	-
Vômitos	Não	Sim	-	-
Febre	Não	Sim	-	-

Figura 3: Escala de Lipsitz

Fonte: Margotto apud Lipsitz, (1975)

4 TRATAMENTO

4.1 Tratamento à gestante toxicodependente

O perfil da gestante dependente de drogas é, por sua maioria, constituído por graves problemas psicológicos e sociais que a levam a uma gravidez sem os devidos cuidados obstétricos e neonatais necessários. A falta de pré-natal adequado está associada à piores resultados no que diz respeito à SAN e a má formações. O tratamento à gestante deve ser feito de maneira cuidadosa. Todos os autores proíbem a retirada rápida do opióide da gestante. Os dois últimos trimestres da gestação são os que o feto corre mais riscos, portanto deve-se ter um tratamento bastante criterioso em relação à droga utilizada pela gestante e sua dosagem (SCHVARTSMA *et al*, 1979; MOREIRA, 2011).

Já que não se deve retirar o opióide da mãe, devido ao risco de sua abstinência causar morte fetal, o principal tratamento feito é a substituição do opióide de abuso por outro que seja agonista parcial ou que tenha uma duração de ação mais longa. Nestes casos, os opióides que tem sido mais usados são a metadona e buprenorfina (SCHVARTSMA *et al*, 1979).

A metadona é o medicamento de escolha em muitos países. Schvartsma *et al*, (1979) sugerem que no último trimestre de gestação se reduza a dosagem para 20 mg enquanto que Moreira (2011) diz que “a diminuição da dose de metadona não reduz a síndrome de abstinência neonatal”. A buprenorfina vem demonstrando excelentes resultados no tratamento a gestante toxicodependente, e já é preferência em países como França, Bélgica e Austrália. Este opióide é agonista do receptor μ e antagonista do κ , o qual em um estudo com 259 pacientes apresentou SAN menos severa que a metadona, entretanto, ainda são considerados escassos os estudos de sua toxicidade à gestante e ao feto, sendo este o motivo de ainda não ter substituído globalmente e definitivamente a metadona. A dose média de buprenorfina administrada à gestante é de 5,3 à 18,7 mg/dia, sendo que 8mg/Kg/dia de buprenorfina equivale à 60mg/dia de metadona (SCHVARTSMA *et al*, 1979; MOREIRA, 2011).

4.2 Tratamento ao neonato

4.2.1 Não-Farmacológico

A primeira opção de tratamento ao recém nascido diagnosticado com SAN é o tratamento não-farmacológico ou também chamado tratamento de suporte, sendo que, mesmo havendo a necessidade de tratamento farmacológico, o tratamento de suporte não deve ser abandonado e sim realizado em conjunto com a medicação. O tratamento não-farmacológico visa manter em padrões normais, o sono e a alimentação do neonato dependente. Para isto o mesmo deve ser mantido em locais calmos e pouco iluminados, que estimulem ao mínimo sua percepção sensorial. Enrolar em um cobertor ajuda na desestimulação, refeições hipercalóricas como leite em pó (150-250 kcal/kg/dia), também são indicadas a fim de manter a saciedade. A alimentação com leite materno apresenta divergências entre autores. Serrano *et al*, (2004) e Moreira (2011) consideram a amamentação um aliado para manter calmo o bebê, mesmo estando a mãe fazendo tratamento com metadona, restringindo apenas as genitoras portadoras de HIV ou usuárias de outras drogas, entretanto Schvartsma *et al*, (1979) não aconselha, visto que é difícil controlar a quantidade do fármaco que é excretada no leite (SCHVARTSMA *et al*, 1979; SERRANO *et al*, 2004; MOREIRA, 2011; MOREIRA, 2012).

Entre outras práticas citadas que ajudam a acalmar o recém-nascido diminuindo o choro excessivo estão: colocar o bebê em posição de flexão com imobilização suave e almofada, carícias, chupeta, mudar fralda com frequência e respeitar o sono da criança (SCHVARTSMA *et al*, 1979; SERRANO *et al*, 2004; MOREIRA, 2011; MOREIRA, 2012).

4.2.2 Farmacológico

A necessidade de ser utilizado tratamento farmacológico para SAN é verificada após três avaliações consecutivas na escala de Finnegan que atinjam pontuação maior ou igual a 8. A necessidade de tratamento farmacológico em recém nascidos com SAN varia de 30% a 80% dos casos. O tratamento é feito preferencialmente em ambiente hospitalar haja vista os riscos de depressão respiratória que as medicações (que ainda serão mencionadas) podem causar, e de recaída da mãe ao vício. Os fármacos mais citados na literatura para tratamento da SAN são os opióides de substituição: metadona, buprenorfina e morfina; e não opióides: clorpromazina, clonidina, diazepam, fenobarbital e reserpina (SCHVARTSMA *et al*, 1979; SERRANO *et al*, 2004; MOREIRA, 2011).

Quando se opta pelo tratamento com morfina, a dose inicial varia de 0,08 a 0,2 mg/Kg/dose de 3 em 3 ou 4 em 4 horas. Deve-se ir aumentando gradativamente em 0,02 mg até atingir o controle total dos sintomas, não devendo exceder a dose máxima de 2 mg/kg/dia. Após 3 dias de sintomas controlados, se reduz a dose em 10% a cada dia, devendo o tratamento ser finalizado quando a dose diária atingir 0,12 mg/kg/dia. Já a metadona é utilizada na dose inicial de 0,05 a 0,1 mg/kg/dia de 6 em 6 ou 12 em 12 horas, aumentando-se 0,05 mg até o controle dos sintomas. A dose diária não pode ultrapassar 1 mg. Com sintomas controlados, se reduz a posologia para 12 em 12 ou 24 em 24 horas, diminuindo gradativamente também a dose em 0,05 mg até atingir a dose diária de 0,05mg (SCHVARTSMA *et al*, 1979; SERRANO *et al*, 2004).

Já o fenobarbital é utilizado como fármaco complementar, atuando em associação com um dos anteriores, quando a dose máxima deles é atingida e não se tem o controle dos sintomas. Sua dose inicial varia de 3 à 5 mg/kg/dia de 12 em 12 ou 24 em 24 horas. A diminuição deve ser feita três dias após o controle dos sintomas, sendo diminuída de 10% à 20% da dose por dia até atingir a dose diária de 2 mg/kg/dia. Em um estudo feito com neonatos portadores de SAN, foi utilizado três tipos de medicação: morfina, fenobarbital e ambos associados, sendo que a porcentagem de eficácia foi de 16%, 13% e 9% respectivamente (SCHVARTSMA *et al*, 1979; SERRANO *et al*, 2004; MOREIRA, 2012).

Clorpromazina é muito utilizada na dose inicial de 2,29 à 2,9 mg/kg/dia 4 vezes ao dia, em associação com a morfina. Há divergências quanto ao seu uso, pois enquanto Schvartsma *et al*, (1979) defende seu uso alegando que pouca é a frequência dos seus efeitos colaterais, Moreira (2011) diz que a mesma tem sido

pouco usada justamente devido aos seus efeitos colaterais, e recomenda uma dose inicial variando de 0,5 à 0,7 mg/kg/dia, 4 vezes ao dia, dose esta bem inferior à proposta por Schvartsma. Outro fármaco não-opiíide bastante utilizado é o diazepam, tanto em associação a um opiíide, quanto como tratamento único, na dose de 0,5 a 2 mg 3 vezes ao dia. A naloxona, antagonista opiíide, precipita a SAN de modo agudo e, por isso, é contra indicada (SCHVARTSMA *et al*, 1979; MOREIRA, 2011).

O papel do farmacêutico está obviamente no tratamento farmacológico ao neonato dependente e à gestante. Ele deve atuar em conjunto com o médico na unidade hospitalar neonatal, auxiliando na escolha do melhor opiíide de tratamento, pois é o profissional que detém o maior conhecimento dos fármacos. Para a escolha e acompanhamento do tratamento, é importante farmacêutico e médico saberem todo o histórico de dependência da genitora, se houve associação com outras classes de drogas e o tempo de exposição do feto à(s) droga(s).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente estudo abordou as consequências do recém-nascido filho de mãe usuária e dependente de opiíides. Foi mostrado que praticamente todos os opiíides, lícitos ou ilícitos, atravessam a membrana placentária e chegam ao feto, causando doenças congênitas e a síndrome de abstinência neonatal. Pode-se perceber que as doenças teratogênicas causadas pelos opiíides no feto ainda não estão bem determinadas, eis que tudo que se tem são dados estatísticos, sendo que nenhum mecanismo foi esclarecido ainda, nem mesmo o da restrição ao crescimento, o qual tem enorme frequência nos neonatos filho de mães heroinodependentes.

A intensidade e o tempo de duração da SAN variam de acordo com o tipo de droga que foi consumida pela mãe e o tempo em que o feto ficou exposto à droga. Existem duas escalas para se avaliar o nível de dependência em que se encontra o recém-nascido, a de Finnegan e a de Lipsitz, sendo a primeira considerada mais complexa por possuir mais itens do que a segunda.

A metadona é o opióide de substituição mais utilizado no tratamento a gestante, entretanto, a buprenorfina tem sido promissora nos recentes testes. Quanto ao neonato, os tratamentos também são feitos com a escolha de um opióide de substituição, sendo que se deve ficar atento com o risco de super dosagem. É devido a este risco que se inicia o tratamento com uma dose baixa, e vai subindo gradativamente, até conseguir alcançar o controle dos sintomas da síndrome de abstinência. Após estabilizado os sintomas, se diminui a dosagem até a cura da dependência.

Esta revisão deixa clara a necessidade de mais estudos sobre este tema, principalmente sobre a utilização da buprenorfina no tratamento à gestante, e em relação às interferências no desenvolvimento intrauterino que os opióides podem causar, esclarecendo seu mecanismo de ação no feto/embrião.

NEONATAL EFFECTS ASSOCIATED WITH THE USE OF OPIOIDS DURING PREGNANCY

ABSTRACT

Since the antiquity the opium is used for therapeutic and pleasurable. The enormous capacity to cause dependence and the large amount of side effects resulted in some of its derivatives were banned and use passed to be strictly controlled. Pregnant, by making use of opioids, expose the fetus to suffer its effects, considering the ability of placental transfer of the same. The main objective of this study is to discover how best to intervene to protect the newborn from the effects of the drug, since the intrauterine period until after his birth, minimizing the consequences of fetal exposure to the opioid. To achieve this objective, a literature research based in books, theses and articles published in journals of high credibility was developed. The possible teratogenic effects and the neonatal abstinence syndrome are discussed in this literature review, in addition to existing types of treatments to dependent pregnant woman and neonate, as pharmacological treatments, using substitution opioid drugs and not opioid in combination, or non-pharmacological treatments, involving practices to minimize abstinence symptoms.

Keywords: Opium. Opioids. Neonatal abstinence syndrome.

REFERÊNCIAS

CAVALLI, R.C.; BARALDI, C. O.; CUNHA, S.P. Transferência placentária de drogas. **Revista Brasileira Ginecologia Obstetrícia**. Ribeirão Preto, v. 28, n. 9, p. 557-564, set. 2006. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rbgo/v28n9/09.pdf>. Acesso em 12 fev. 2013.

CHAVES, Leandro Fellet Miranda *et al.* Fisiologia e farmacologia da placenta: efeitos da anestesia sobre o útero, placenta e feto. **Revista Médica Minas Gerais**. Juiz de Fora, v. 19, p. 15-23, 2009. Disponível em: <http://www.medicina.ufmg.br/rmmg/index.php/rmmg/article/view/150/139>. Acesso em 25 jan. 2013.

DAUDT, A. W. *et al.* Opióides no manejo da dor: uso correto ou subestimado? Dados de um hospital universitário. **Revista Associação Médica do Brasil**. Porto Alegre, v. 44, n. 2, p. 106-110, 1998. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ramb/v44n2/1988.pdf>. Acesso em 15 maio 2013.

DUART, D. F. Uma breve história do ópio e dos opióides. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. Florianópolis, v. 55, n. 1, p. 135-146, jan-fev. 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rba/v55n1/v55n1a15.pdf>. Acesso em 17 jan. 2013.

FARMACOPÉIA, Brasileira. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 1996. pt.2, p. 316.

FERREIRA, P.; FERNANDES, N. Síndrome de privação neonatal. **Revista toxicodependências**. Lisboa, v. 14, n. 1, p. 24-29, 2008. Disponível em: http://www.idt.pt/PT/RevistaToxicodependencias/Artigos%20Ficheiros/2008/1/art04_vol14_N1.pdf. Acesso em 22 jan. 2013.

FILHO, Afonso Corrêa *et al.* **Sistema Eletrônico de Gestão das Informações de Estágio: O caso do TER**. Taguatinga – DF, 2008. Disponível em: <HTTP://pt.scribd.com/doc/33433569/15/%E2%80%93PESQUISA-BASICA-PURA-OU-FUNDAMENTAL>. Acesso em 08 mar. 2013.

FINKEL, R.; CUBEDDU, L. X.; CLARCK, M. A. **Farmacologia Ilustrada**. 4. Ed. Porto Alegre: Artmed, 2010.

KRAYCHETE, Durval Campos; SAKATA, Rioko Kimiko. Uso e rotação de opióides para dor crônica não oncológica. **Revista Brasileira de Anestesiologia**. São Paulo,

v. 62, n. 4, p. 558-562, jul. 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rba/v62n4/v62n4a10.pdf>. 03 jan. 2013.

MARGOTTO, Paulo R. **Síndrome de abstinência neonatal**. Brasília, mai. 2013. Disponível em: http://www.paulomargotto.com.br/documentos/Sindr_Abstinenc_Neonatal.pdf. Acesso em 07 ago. 2013.

MARTINS, R.T. Receptores opióides até o contexto atual. **Revista Dor**. São Paulo, v. 13, n. 1, p. 75-79, jan-fev. 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rdor/v13n1/a14v13n1.pdf>. Acesso em 14 fev. 2013.

MOREIRA, E. M. R. **Recém-Nascido de Mãe Toxicodependente: Casos de Síndrome de Abstinência em Neonatologia no CHCB**. Jun. 2011. n. 38. Grau de mestre em medicina – Universidade da Beira Interior, Covilhã/Portugal. Disponível em: https://ubithesis.ubi.pt/bitstream/10400.6/989/1/tese_final.pdf. Acesso em 18 jul. 2012.

MOREIRA, M. A. **Síndrome de Abstinência Neonatal: Um estudo retrospectivo**. Jun. 2012. n. 118. Grau mestre em ciências farmacêuticas – Universidade da Beira Interior, Covilhã/Portugal. Disponível em: https://ubithesis.ubi.pt/bitstream/10400.6/1082/1/Relatorio%20de%20Est%C3%A1gio_Marta%20Moreira_CF_21654.pdf. Acesso em 24 out. 2012.

OLIVEIRA, Georgino Honorato de. Opiáceos e opióides. In: OGA, Seizi (Ed.). **Fundamentos de Toxicologia**. São Paulo: Atheneu, 1996. p. 245-253.

PASSAGLI, Marcos. **Toxicologia Forense: Teoria e Prática**. 3. Ed. Campinas: Millenium, 2011.

PIMENTA, C. A. M. *et al.* Alívio da dor crônica não neoplásica com opiáceos. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**. Ribeirão Preto, v. 7, n. 4, p. 65-73, out. 1999. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rlae/v7n4/13490.pdf>. Acesso em 19 jun. 2013.

PINTO, Ângelo C. *et al.* Produtos naturais: atualidades, desafios e pespectivas. **Revista Química Nova**. São Paulo, v. 25, n. 1, mai. 2002. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S010040422002000800009&script=sci_arttext. Acesso em 11 fev. 2013.

SCHVARTSMAN, S.; SCHVARTSMAN, C.; SOARES, B. G. Síndrome de abstinência no recém nascido. **Revista Pediátrica**. São Paulo, v. 1, p. 124-137, 1979. Disponível em: <http://www.pediatriasaopaulo.usp.br/upload/pdf/306.pdf>. Acesso em 01 ago. 2013.

SERRANO, A. *et al.* Recém nascido de mãe toxicoddependencia. **Consensos Nacionais em Neonatologia**. Coimbra, v.1, p. 181-183, 2004. Disponível em: <http://sousafranco.pt/franco/aulas/esmo/neonatologia/consensosneonatologia2004.pdf#page=181>. Acesso em 22 set. 2012.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter concluído este trabalho e hoje estar capacitado para exercer esta magnífica profissão. Agradeço especialmente a minha orientadora: Professora Nathalya Isabel de Melo, por toda atenção e dedicação dadas a mim no desenvolvimento desta pesquisa. Quero agradecer meus pais Joel e Celinha, meu irmão Mateus, minha madrinha Rosângela e minha esposa Larissa, pelas orações, apoio e incentivos. Por fim agradeço aos amigos da sala pela união e companheirismo nestes 4 anos de desafios.