



## Uma análise sobre a exposição pré-natal aos fármacos metadona e buprenorfina no tratamento de transtornos do uso de opioides

**Vittoria de Oliveira Winter<sup>1</sup> ; Guilherme Maciel da Cunha Lopes<sup>1</sup> ; Isadora Coni Consani Peres<sup>1</sup>; Júlia Rodrigues Camargo<sup>1</sup>; Kátia Bobins Barra Santos<sup>1</sup>; Lívia de Sousa Dias<sup>1</sup>; Lucas da Silva Furtado Sardinha<sup>1</sup>; Sônia Cardoso Moreira Garcia <sup>1</sup>**

1 – UniFOA, Centro Universitário de Volta Redonda, Volta Redonda, RJ.

[sonia.garcia@foa.org.br](mailto:sonia.garcia@foa.org.br)

[0000-0001-5460-5695](tel:0000-0001-5460-5695)

[0000-0002-5654-3579](tel:0000-0002-5654-3579)

[0009-0001-3281-4047](tel:0009-0001-3281-4047)

[0009-0008-6138-9191](tel:0009-0008-6138-9191)

[0009-0008-1507-3022](tel:0009-0008-1507-3022)

[0009-0002-2514-8530](tel:0009-0002-2514-8530)

[0009-0007-3877-7383](tel:0009-0007-3877-7383)

[0000-0002-5034-4106](tel:0000-0002-5034-4106)

**Resumo:** A exposição pré-natal à metadona e à buprenorfina tem sido cada vez mais relevante em vigência de um aumento considerável nas últimas décadas de neonatos expostos a opioides e, conseqüentemente, a um aumento da síndrome de abstinência neonatal (SAN), uma patologia que gera disfunções no sistema nervoso central e autônomo. O presente artigo objetivou analisar a exposição de gestantes aos fármacos metadona e buprenorfina, comparando os riscos e benefícios tanto para mãe, quanto para o feto para o tratamento do transtorno do uso de opioides. O artigo consiste em uma revisão de literatura, a qual foi realizada por meio de uma busca ativa nas plataformas Scielo e Pubmed. Os filtros elegidos foram “*Clinical trial*”, “*Randomized controlled Trial*”, “*Observational study*” dos últimos 5 anos (2023-2018). Com isso, foram encontrados 30 artigos ao total, dentre os quais foram utilizados apenas 22, sendo todos os resultados encontrados apenas no PubMed. Os critérios de inclusão foram artigos que continham dados correlacionando a gravidez e o uso buprenorfina e a metadona e excluímos artigos que não continham essa associação ou abordavam de forma que não abrangesse o transtorno do uso de opioides. Em suma, observou-se que o tratamento com metadona e a buprenorfina, mostrou-se eficaz para a desintoxicação de usuários de opioides, sendo que parte majoritária dos artigos apontavam uma superioridade no uso da buprenorfina, principalmente para reduzir os riscos e ocorrência da SAN. Entretanto, é necessário um número maior de estudos para melhor compreensão a respeito do tratamento mais satisfatório.

**Palavras-chave:** Gravidez. Metadona. Buprenorfina. Síndrome de abstinência neonatal (SAN).



## INTRODUÇÃO

A exposição pré-natal aos medicamentos metadona e buprenorfina tem sido relevante, pois nas últimas décadas houve um aumento substancial de neonatos expostos a opioides e, conseqüentemente, um aumento da síndrome de abstinência neonatal (SAN), visto que mais da metade dos neonatos expostos a opioides na gestação desenvolvem SAN (FLANNERY et al., 2020).

Este estudo se mostra relevante visto que com o drástico aumento do uso de opioides, houve por consequência o aumento de recém-nascidos portadores de SAN, essa síndrome gera disfunções no sistema nervoso central e autônomo do neonato, e apesar das recomendações atuais para o uso de opioides para tratamento da SAN (sendo a solução neonatal de morfina ou metadona os medicamentos mais utilizados) não há uma estratégia de tratamento farmacológico que seja baseada em evidências científicas (DAVIS et al., 2018).

O consumo de substâncias abusivas é um fenômeno que eleva a morbimortalidade e os custos sociais a um nível mundial que ameaça tanto a mãe quanto o feto/recém-nascido (RN) (ENERO et al., 2020). O grande número de gravidezes indesejadas que ocorrem em mulheres portadoras de transtorno do uso de opioides (OUD) também é preocupante, pois existe a problemática de como essas mulheres têm dificuldade de acesso a tratamentos por diversos motivos entre eles o estigma, medo de se sentir julgada, falta de conhecimento e medo de perder a guarda da criança (RINEHART et al., 2021). Estudos comprovam os bebês de mães que estão em tratamento para a OUD tem menos complicações dos que os que as mães estão com o transtorno não tratado, podendo a gravidez ser uma motivação para a mudança, logo é um momento propício para mudanças vitalícias (ENERO et al., 2020). Assim, é evidente a importância de entender quais os melhores e mais seguros remédios para tratar OUD na gravidez, como a metadona e a buprenorfina, sendo atualmente a decisão geralmente pelo mais efetivo e acessível, e no caso de ambas serem acessíveis e efetivas, a decisão recai em qual afetaria menos o feto/recém-nascido.

## METODOLOGIA

O presente artigo é uma revisão bibliográfica que se utilizou do banco de dados das plataformas Scielo e PubMed. Foram utilizadas quatro buscas ao total, sendo duas com os descritores “buprenorfina” AND “*pregnancy*” e outras duas com



“methadone” AND “pregnancy” nos dois sites de buscas. Os filtros elegidos foram “Clinical trial”, “Randomized controlled Trial”, “Observational study” dos últimos 5 anos (2023-2018). Foram obtidos 15 resultados em cada busca no PubMed, totalizando 30 artigos. Nesse contexto, selecionamos 22 artigos, sendo os artigos em português e inglês. Os critérios de inclusão foram artigos que continham dados correlacionando a gravidez e o uso buprenorfina e a metadona ao uso no tratamento de transtornos do uso de opioides e excluímos artigos que não continham essa associação ou abordavam de forma que não abrangesse o transtorno do uso de opioides.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A metadona é um opioide sintético, introduzido no mercado nos anos 60, que se popularizou na prevenção de síndrome de abstinência produzida pela interrupção abrupta da administração contínua de opioides (RIBEIRO et al., 2002).

O fármaco é disponível na forma racêmica L-metadona, composta por 2 enantiômeros: R-metadona e S-metadona. É um agonista dos receptores opioides  $M\mu$ , Delta e Kappa e é um antagonista do receptor NMDA e bloqueia a recaptção de serotonina e noradrenalina (RIBEIRO et al., 2002). Segundo Neto, Garcia e Santos (2015) a metadona é um agonista opioide com meia-vida longa, aproximadamente 24h, e com ampla variabilidade entre os indivíduos (8 – 90h), sendo muito superior a outros opioides usados para terapia da dor, como a morfina ( $t_{1/2}=2-4h$ ), hidromorfona ( $t_{1/2}=2-3$  horas) ou fentanil ( $t_{1/2}=4$  horas). Também está presente no leite materno em concentrações que teoricamente não impedem a amamentação, porém cruza a barreira placentária em concentração que pode causar síndrome de abstinência no recém-nascido de mães que usam metadona (RIBEIRO et al., 2002).

A buprenorfina, um agonista parcial dos receptores de opioides tipo  $M\mu$  ( $m$ ), demonstrou resultados promissores no manejo da síndrome de abstinência de opioides. A buprenorfina é mais potente que a meperidina, pode ser administrada pela via sublingual ou parenteral, possui uma meia-vida longa, e tem um risco de abuso potencialmente baixo (ainda que tenha sido utilizada equivocadamente pela via injetável) (BALTIERI et al., 2004).

Segundo a Biblioteca Nacional de Medicina (2023) ela é um opioide sintético que trata a dor e a síndrome de uso de opioides. Ademais, ela é aprovada pelo FDA para dor aguda, dor crônica e dependência de opioides, sendo um analgésico potente



que atua no sistema nervoso central (SNC). Possui potência analgésica aproximadamente 30 vezes superior à da morfina, aliviando a dor moderada a grave, além de ser um dos opioides com ação analgésica mais longa, com seus efeitos durando de 4 a 8 horas (BALTIERI et al., 2004).

O transtorno de uso de opioides é uma condição crônica de saúde que envolve o uso compulsivo e indevido de substâncias capazes de levar à dependência física e psicológica. O uso de opioides durante a gravidez, se não forem tratados, estão associados com uma série de complicações obstétricas e neonatais como parto prematuro, retardo do crescimento intrauterino, anomalias congênitas (e.g. tubo neural, cardíacas, gastrosquise), recém-nascidos abaixo da escala de peso, baixo índice de Apgar, e morte súbita do lactente (SMSL) (TOWNSEL et al., 2019) (HANDAL et al., 2019). Quando necessário o uso de medicações para a desintoxicação de adictos os principais medicamentos são a metadona e a buprenorfina (SUJAN et al., 2021).

A síndrome de abstinência neonatal é definida como um conjunto de sinais e sintomas de abstinência, gerada devido à descontinuação abrupta de opioides pré-natais após o parto, que podem requerer a intervenção farmacológica. Tais sinais podem ser classificados em manifestações neurológicas devido ao aumento de estímulos (e.g. tremores, choro agudo/excessivo, convulsões), distúrbios gastrointestinais (e.g. diarreia, vômitos), assim como manifestações no sistema autônomo (e.g. febre, sudorese, taquipneia) (SUJAN et al., 2021).

O tratamento farmacológico para SAN é indicado quando as pontuações em escalas de classificação, na maioria das vezes a escala de Finnegan, atingem um limite "diagnóstico". Apesar da gravidade da SAN ser bastante variável, algumas medidas são tipicamente usadas para medi-la, como tempo de internação hospitalar, tempo de tratamento medicamentoso ou a necessidade de terapia adjuvante (por exemplo, fenobarbital, além de um opioide) (FLANNERY et al., 2020). Embora várias abordagens diferentes sejam usadas para tratar SAN, ainda não existe um padrão universal. Assim, o uso de opioides tem sido recomendado para o tratamento de lactentes com síndrome de abstinência significativa, sendo a morfina e a metadona os medicamentos de escolha. Um estudo randomizado realizado de 2014 a 2017 nos Estados Unidos, buscava comparar a eficácia e segurança desses medicamentos na



SAN e os achados observados em 117 neonatos em tratamento apontaram que a metadona, em curto prazo, é mais eficaz como terapia farmacológica quando comparada à morfina (DAVIS et al., 2018). Esse mesmo estudo relacionava a metadona com a redução de tempo de internação e menor tempo de tratamento dos lactentes.

A metadona, indicada no alívio de dores agudas e crônicas, é amplamente utilizada no tratamento de desintoxicação de adictos em narcóticos (heroína e outras drogas similares à morfina) e é considerada a primeira linha de tratamento. O uso da metadona na abordagem de substituição de opioides em mulheres grávidas dependentes químicas é apoiado por uma base de evidências que também apontam a redução de danos maternos e fetais associados ao uso de drogas ilícitas, e a melhora de resultados perinatais com menores complicações obstétricas e morbidade neonatal significativamente reduzida (BADHAN, 2021). Por meio de sua longa meia-vida, a metadona evita a intoxicação e retirada com dosagem diária contínua, o que ajuda a criar um ambiente mais saudável em qual um feto pode crescer. Além disso, por ser considerada um período em que a motivação para mudança é alta, a gravidez pode ser o momento adequado para mudanças e incentivo para adesão ao tratamento (ENERO et al., 2020).

A buprenorfina, também considerada importante na terapia de substituição para opioides, por sua vez têm surgido cada vez mais como tratamento preferencial farmacológico durante a gestação (SUJAN et al., 2019). Um estudo realizado em 2021 buscava avaliar as consequências da exposição durante a gestação aos medicamentos mais comumente empregados na terapia de transtorno de uso de opioides - metadona e buprenorfina - e sua associação aos riscos de síndrome de abstinência neonatal. Tal pesquisa sugeriu que o uso de buprenorfina durante a gestação, quando comparada a metadona como opções igualmente apropriadas para o tratamento de distúrbios de opioides, possa trazer benefícios adicionais relacionados à diminuição do risco de SAN (SUJAN et al., 2021). Além disso, o uso da buprenorfina quando comparado a metadona durante a gestação demonstrou menores índices de gravidade dos sintomas de NAS em recém-nascidos, assim com período gestacional e peso do neonatos adequados, redução de doses farmacológicas de intervenção, como morfina, e menor tempo de internação para os lactentes (LOPIAN et al., 2018).



Diante disso, percebe-se a necessidade de um número maior de pesquisas para definir alguns conceitos que não apresentam consenso na literatura. Por conseguinte, irão proporcionar maiores benefícios para a população que sofre de transtornos do uso de opioides na gravidez, o qual afeta as mães e bebês. Outro aspecto é a análise secundária do ensaio clínico randomizado pelo Tess Flannery, 2020, em lactentes com síndrome de abstinência neonatal (SAN) que mostraram melhora ao tratamento com metadona ou morfina a curto prazo.

## CONCLUSÃO

Evidencia-se, portanto, que o tratamento com metadona e a buprenorfina mostrou-se eficaz para a desintoxicação de usuários de opioides. Foi analisado em alguns estudos que a buprenorfina em pacientes grávidas mostrou-se superior em relação à metadona quando administradas igualmente para o tratamento de distúrbios de opioides, o que traz benefícios adicionais relacionados à diminuição do risco de síndrome de abstinência neonatal (SAN). Ademais, a busca mais profunda de fatores que determinam a gravidade da SAN e a segurança, no decorrer dos anos, faz-se necessária em vista das diversas abordagens de tratamento. Sendo assim, auxiliar-se-á a selecionar as melhores práticas e a mitigar o ônus social e financeiro dessa síndrome, junto à melhora de resultados a curto e longo prazo nessa população. Por fim, a maioria dos estudos mostra que o tratamento com metadona e buprenorfina é de grande importância para a população com transtorno de uso de opioide, sendo de auxílio no pré-natal. No entanto, mais estudos clínicos fazem-se necessários para que se elucide o melhor uso desses medicamentos.

## REFERÊNCIAS

BADHAN, R. K. S.; GITTINS, R. Precision dosing of methadone during pregnancy: A pharmacokinetics virtual clinical trials study. **Journal of Substance Abuse Treatment**, v. 130, p. 108521, nov. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2021.108521>. Disponível em: [https://www.jsatjournal.com/article/S0740-5472\(21\)00247-6/fulltext](https://www.jsatjournal.com/article/S0740-5472(21)00247-6/fulltext). Acesso em: 24 de abril de 2023.

BALTIERI, A. D. et al. **Diretrizes para o tratamento de pacientes com síndrome de dependência de opioides no Brasil**. São Paulo, Revista brasileira de psiquiatria.



DOI: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462004000400011>. Disponível

em: <https://www.scielo.br/j/rbp/a/WgydX8WD8rnKSdNK4HctPfn/>

Acesso: 25 de maio 2023.

DAVIS, J. M. et al. Comparison of Safety and Efficacy of Methadone vs Morphine for Treatment of Neonatal Abstinence Syndrome: A Randomized Clinical Trial. **JAMA pediatrics**, v. 172, n. 8, p. 741–748, 2018. DOI: [10.1001/jamapediatrics.2018.1307](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.1307). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29913015/>. Acesso em: 25 de abril de 2023.

ENERO, S. M. et al. Drug abuse during pregnancy and its neonatal impact. Analysis of the periods 2002-2008 and 2009-2017. **Medicina Clínica**. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.065>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0025775320305753?via%3DiHub>. Acesso em: 23 de abril de 2023.

FLANNERY, T. et al. Neonatal Abstinence Syndrome Severity Index Predicts 18-Month Neurodevelopmental Outcome in Neonates Randomized to Morphine or Methadone. **The Journal of Pediatrics**, ago. 2020. DOI: [10.1016/j.jpeds.2020.08.034](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.034). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7731918/>. Acesso em: 26 de abril de 2023.

HANDAL, M. et al. Prenatal exposure to opioid maintenance treatment and neonatal outcomes: Nationwide registry studies from the Czech Republic and Norway. **Pharmacology Research & Perspectives**, v. 7, n. 5, 14 ago. 2019. DOI: [10.1002/prp2.501](https://doi.org/10.1002/prp2.501). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6694203/>. Acesso em: 22 de abril de 2023.

KUMAR, R.; VISWANATH, O.; SAADABADI, A. **Buprenorphine**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459126/>. Acesso em: 22 de abril de 2023.

LOPIAN, K. M. et al. A retrospective analysis of treatment and retention outcomes of pregnant and/or parenting women with opioid use disorder. **Journal of Substance Abuse Treatment**, v. 97, p. 1–6, fev. 2019. DOI: [10.1016/j.jsat.2018.11.002](https://doi.org/10.1016/j.jsat.2018.11.002). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30577894/>. Acesso em: 22 de abril de 2023.

NETO, B. O. J.; GARCIA, A. M.; GARCIA, J. B. S. **Revisitando a metadona: farmacocinética, farmacodinâmica e indicação clínica**. São Paulo, Sociedade Brasileira para o estudo da dor. DOI: 10.5935/1806-0013.20150012. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rdor/a/Wn4vdHJL3hrZqv6XrJZk9Rj/?format=pdf>

Acesso: 25 de maio 2023.



RINEHART, D. J. et al. Increasing access to family planning services among women receiving medications for opioid use disorder: A pilot randomized trial examining a peer-led navigation intervention. **Journal of Substance Abuse Treatment**, p. 108318, fev. 2021. DOI: [10.1016/j.jsat.2021.108318](https://doi.org/10.1016/j.jsat.2021.108318). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34116817/>. Acesso em: 25 de abril de 2023.

RIBEIRO, S.; SCHMIDT, P. A.; SCHMIDT, S. R. G. **O uso de opioides no tratamento da dor crônica não oncológica: O papel da Metadona**. Revista Brasileira de anesthesiologia. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rba/a/8cDGLkrdLJPHw3pQJdMC7yd/?format=pdf>. Acesso: 25 de maio 2023.

SUJAN, A. et al. A retrospective, observational study on medication for opioid use disorder during pregnancy and risk for neonatal abstinence syndrome. **Family Practice**, 19 set. 2021. DOI: [10.1093/fampra/cmab121](https://doi.org/10.1093/fampra/cmab121). Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8956128/>. Acesso em: 22 de abril de 2023.

TOWNSEL, C. et al. Placental aromatase expression decreased in severe neonatal opioid withdrawal syndrome. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, p. 1–7, 15 maio 2019. DOI: [10.1007/s00737-021-01128-1](https://doi.org/10.1007/s00737-021-01128-1). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31092079/>. Acesso em: 23 de abril de 2023.

RIBEIRO, S.; SCHMIDT, P. A.; SCHMIDT, S. R. G. **O uso de opioides no tratamento da dor crônica não oncológica: O papel da Metadona**. Revista Brasileira de anesthesiologia. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rba/a/8cDGLkrdLJPHw3pQJdMC7yd/?format=pdf>. Acesso: 25 de maio 2023.