



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR
Ciências da Saúde

Uso de Opióides em Grávidas e a Síndrome de Abstinência Neonatal

**Experiência Profissionalizante na vertente de Farmácia
Comunitária e Investigação**

Fábio Miguel de Sousa Martins

Relatório para obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Farmacêuticas
(Ciclo de estudos Integrado)

Orientador: Doutor David Jerónimo Oppolzer
Co-orientador: Prof^a. Doutora Maria Eugénia Gallardo Alba

Covilhã, fevereiro de 2019

Agradecimentos

O presente documento representa o culminar de uma das mais importantes e mais longas etapas da minha vida até ao presente momento, recheada de aventuras, gargalhadas, aprendizagem e enormes obstáculos que sem a ajuda de certas pessoas na minha vida, não teria sido possível concretizar.

À minha família, em especial, aos meus pais e irmão, devo um muito obrigado pelo apoio incondicional ao longo desta etapa, que mesmo não obtendo os resultados mais desejáveis por vezes, sempre me incentivaram e foram a minha força para continuar e terminar este curso.

Também aos meus amigos e colegas de casa que me acompanharam ao longo dos anos, nomeadamente ao Alex e ao Marcelino, devo também um muito obrigado pelo apoio e disponibilidade que sempre tiveram comigo. À grande e honorável Pharmafia pelas inúmeras noites que sempre alegraram o meu percurso académico e que irei relembrar para o resto da minha vida.

Aos meus orientadores, Professora Doutora Eugénia Gallardo e Doutor David Oppolzer, agradeço a disponibilidade enorme, o esforço, os ensinamentos e a tolerância que tiveram comigo. Mesmo perante pedidos menos razoáveis, nunca deixaram de me auxiliar e aconselhar ao longo da construção deste documento.

Finalmente, um agradecimento à Farmácia Macieira de Sarnes, em especial à Dr.^a Anabela Almeida, por tudo que me ensinou e todo o tempo que dispôs durante todo o período de estágio.

Resumo

O presente documento é parte integrante da Unidade Curricular “Estágio” do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas e baseia-se na minha experiência na área da Farmácia Comunitária e de Investigação, de forma a obter o Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

O primeiro capítulo corresponde à componente de investigação e consiste numa revisão bibliográfica sobre o tema da exposição pré-natal a tóxicos e riscos associados para os bebés. Esta revisão focou-se no caso específico dos opióides e da síndrome de abstinência neonatal, e é intitulada de “Uso de opióides em grávidas e a síndrome de abstinência neonatal”. O uso de opiáceos durante a gravidez tem sido um problema crescente nas últimas duas décadas, tornando-se uma importante preocupação social e de saúde. O uso de tais substâncias pode ter sérias consequências no recém-nascido, e ainda graves problemas desde o ponto de vista clínico e cognitivo, incluindo a síndrome de abstinência neonatal. Essas condições são comuns quando os opiáceos são usados durante a gravidez, tornando problemática a prescrição desses tipos de substâncias. Além disso, a mãe pode desenvolver dependência de opiáceos, aumentando assim a probabilidade de a criança nascer com qualquer uma dessas condições. Neste capítulo é descrito o uso de opiáceos durante a gravidez, dando particular ênfase na síndrome de abstinência neonatal. São descritos os principais opiáceos comumente prescritos, ou seja, aqueles geralmente envolvidos em casos de dependência e/ou síndrome de abstinência neonatal. Em segundo lugar, são apresentadas e discutidas as abordagens encontradas na literatura usadas para combater estes problemas, incluindo o tratamento da mãe e do recém-nascido. Por fim, apresentam-se os tratamentos mais seguros e eficientes, bem como as perspectivas futuras, abordagens e diretrizes indicadas para a comunidade científica em relação a esse problema.

O segundo capítulo diz respeito ao estágio em farmácia comunitária, realizado na Farmácia Macieira de Sarnes, em Oliveira de Azeméis, que decorreu entre 11 de setembro de 2018 e 18 de janeiro de 2019, sob orientação da Dr.^a Anabela Almeida. Neste capítulo são descritos todos os processos que decorrem dentro de uma farmácia, assim como todas as componentes éticas, legais e profissionais associadas. É nesta secção que é apresentado o efetivar dos conhecimentos adquiridos ao longo destes longos 5 anos de formação académica, e todos os processos em que estive envolvido durante o período de estágio.

Palavras-chave

Opióides; exposição a fármacos *in-utero*; gravidez; síndrome de abstinência neonatal; farmácia comunitária.

Abstract

The present document describes a part of the "Internship" curricular unit in order to obtain the Master's Degree in Pharmaceutical Sciences and refers to the experience in Community Pharmacy and research in toxicology.

The first chapter, which refers to the investigation section, consists in a bibliographic review on prenatal exposure to toxics and risks in infants. This review focused on the specific case of opioids and neonatal abstinence syndrome. Opiate use during pregnancy has been an increasing problem over the last two decades, making it an important social and health concern. The use of such substances may have serious negative outcomes in the newborn, and clinical and cognitive conditions have been reported, including neonatal abstinence syndrome, developmental problems, and lower cognitive performance. These conditions are common when opiates are used during pregnancy, making the prescription of these kinds of drugs problematic. Moreover, the mother may develop opiate addiction, thus, increasing the likelihood of the infant being born with any of those conditions. This paper reviews the use of opiates during pregnancy and focuses mainly on the neonatal abstinence syndrome. Firstly, the most commonly prescribed opiates will be identified, namely those usually involved in cases of addiction and/or neonatal abstinence syndrome. Secondly, published approaches to deal with those problems will be presented and discussed, including the treatment of both the mother and the infant. Finally, we will outline the treatments that are safest and most efficient, and will define future goals, approaches, and research directions for the scientific community regarding this problem.

Second chapter refers to my experience during the curricular internship in Community Pharmacy, which took place between the 11th of September, 2018 and the 18th of January, 2019, at Farmácia Macieira de Sarnes, in Oliveira de Azeméis, under the supervision of Dr. Anabela Almeida. In this chapter, all the activities performed at the pharmacy are described, as well as the ethic, legal and professional components associated. A description of the consolidation of all the knowledge acquired during these long 5 academic years, and all the processes I was involved in during the internship period is also provided in this section.

Keywords

Opioids; *in utero* drug exposure, pregnancy; neonatal abstinence syndrome; community pharmacy.

Índice

1. Uso de Opióides em Grávidas e a Síndrome de Abstinência Neonatal - Revisão da Literatura	15
1.1. Introdução	15
1.2. Material e Métodos	16
1.3. Uso de opióides durante a gravidez	17
1.4. Síndrome de abstinência neonatal	18
1.5. Síndrome de abstinência neonatal - avaliação e diagnóstico	19
1.5.1. Ferramentas de classificação médica	19
1.5.2. Análise de amostras biológicas	21
1.6. Adicção a opióides - tratamento	25
1.7. Síndrome de abstinência neonatal - tratamento	27
1.8. Atitude dos profissionais de saúde	29
1.9. Conclusão e perspectivas futuras	30
2. Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária (Farmácia Macieira de Sarnes)	35
2.1. Introdução	35
2.2. Caracterização da Farmácia Macieira de Sarnes	35
2.2.1. Localização e Funcionamento	35
2.3. Instalações	36
2.3.1. Exterior	36
2.3.2. Interior	36
2.4. Recursos Humanos	38
2.5. Sistema Informático	38
2.6. Informação e Documentação	38
2.7. Gestão, Aprovisionamento e Armazenamento	39
2.7.1. Escolha de Fornecedores e Encomendas	39
2.7.2. Receção de Encomendas	41
2.7.3. Estabelecimento de Preços, Margens de Comercialização e Etiquetagem	41
2.7.4. Devoluções	42
2.7.5. Armazenamento	42
2.7.6. Controlo de Temperatura e Humidade	43
2.7.7. Controlo de Prazos de Validade e Stocks	43
2.8. Dispensa de Medicamentos	43
2.8.1. Medicamentos Sujeitos a Receita Médica	44
2.8.1.1. Receituário	44

2.8.1.2. Planos de Comparticipação	45
2.8.2. Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica	46
2.8.3. Estupefacientes e Psicotrópicos	46
2.8.4. Dispensa de Outro Produtos Farmacêuticos	47
2.8.4.1. Medicamentos de Uso Veterinário	47
2.8.4.2. Medicamentos à Base de Plantas	47
2.8.4.3. Suplementos Alimentares	48
2.8.4.4. Produtos de Higiene e Cosmética	48
2.8.4.5. Dispositivos Médicos	49
2.8.4.6. Produtos de Alimentação Especial	49
2.9. Medicamentos Manipulados	50
2.10. Serviços Prestados na Farmácia	51
2.10.1. Check Saúde	51
2.10.2. Administração de Vacinas e Injetáveis	52
2.11. Valormed	52
2.12. Cartão das Farmácias Portuguesas	53
2.13. Faturação e Contabilidade	53
2.13.1. Fecho de Caixa	53
2.13.2. Conferência de Receituário e Faturação	53
2.13.3. Receituário Devolvido	54
2.14. Formações	55
2.15. Conclusão	55
3. Bibliografia	57
Anexos	67
Anexo I - Martins, F.; Oppolzer, D.; Santos, C.; Barroso, M.; Gallardo, E. Opioid Use in Pregnant Women and Neonatal Abstinence Syndrome—A Review of the Literature. <i>Toxics</i> 2019, 7, 9.	69
Anexo II - “Projeto Via Verde do Medicamento”: Lista de medicamentos abrangidos, válida desde 16 de abril de 2018.	87
Anexo III - Algoritmo clínico/árvore de decisão de hipertensão arterial.....	88

Lista de Tabelas

Tabela 1. Sintomas associados com a SAN e alterações associadas a neurotransmissores	19
Tabela 2. Escala de Finnegan modificada por Zimmermann-Baer et al.	20

Lista de Acrónimos

CDC - Center for Disease Control

SAN - Síndrome de Abstinência Neonatal

NAS - Neonatal Abstinence Syndrome

SoHT - Society of Hair Testing

MS - Mass Spectrometry

HRMS - High Resolution Mass Spectrometry

LC-MS - Liquid Chromatography-Mass Spectrometry

EMCDDA - European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction

MOTHER - Maternal Opioid Testing: Human Experimental Research

DTO - Diluted Tincture of Opium

NICU - Neonatal Intensive Care Unit

RCM - Resumo das Características do Medicamento

INFARMED - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde

CEDIME - Centro de Documentação e Informação de Medicamentos

CIM - Centro de Informação do Medicamento

ANF - Associação Nacional das Farmácias

MNSRM - Medicamentos Não-Sujeitos a Receita Médica

MSRM - Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

PVP - Preço de Venda ao Público

PVA - Preço de Venda do Armazenista

IVA - Imposto sobre o Valor Acrescentado

FEFO - First Expire, First Out

DCI - Denominação Comum Internacional

CNPEM - Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos

SMS - Short Message Service

SNS - Sistema Nacional de Saúde

DGAV - Direção Geral de Alimentação e Veterinária

FP - Farmacopeia Portuguesa

FGP - Formulário Galénico Português

CIMPI - Centro de Informação de Medicamentos de Preparação Individualizada

IMC - Índice de Massa Corporal

PNV - Plano Nacional de Vacinação

CCF - Centro de Conferência de Faturas

GSK - GlaxoSmithKline

Capítulo 1 - Uso de Opióides em Grávidas e a Síndrome de Abstinência Neonatal - Revisão da Literatura

1.1. Introdução

Opióides são fármacos narcóticos que atuam em recetores opióides. O resultado é um efeito analgésico, sendo que estes são então, usados maioritariamente no tratamento da dor. No entanto, nas últimas duas décadas, a incidência de prescrições deste grupo de fármacos teve um aumento alarmante. Num estudo feito no Canadá entre 2006 e 2011, Gomes *et al.* [1] reportaram um aumento de 23% na prescrição de opióides de altas doses. Nos Estados Unidos entre 2000 e 2010 foi verificado um aumento superior, onde a prescrição de opióides aumentou em 104% [2].

Dados do “Center for Disease Control” (CDC) relativos à população geral de 50 estados dos Estados Unidos e do distrito de Columbia, mostram uma incidência similar, com um aumento no número de prescrições entre 2006 e 2012. O valor mais elevado é verificado neste ano, com um número de 81,3 prescrições por cada 100 doentes. Apesar deste valor ter diminuído a partir deste ponto até 2017, o valor de 58,7 prescrições neste ano é ainda preocupante [3]. Estes dados foram baseados em aproximadamente 50000 farmácias comunitárias, que dispensam aproximadamente 90% de todas as prescrições nos Estados Unidos. De referir que os medicamentos antitússicos e antigripais que contenham opióides não foram incluídos neste estudo, bem como a metadona dispensada no âmbito de tratamentos de manutenção.

Este aumento não é exclusivo aos Estados Unidos, sendo que um aumento no consumo de opióides foi também observado na Dinamarca, Noruega, Finlândia, Suécia e Islândia [4]. O CDC publicou diretrizes com recomendações sobre o uso de opióides, e, conseqüentemente, identificou indiretamente problemas existentes na prática clínica atual. Contrariamente a esta, os fármacos opióides devem ser só prescritos quando for provada a sua necessidade e especialmente após todas as outras opções tiverem sido exploradas e descartadas por falta de eficácia [5]. Quando possível, alternativas como anti-inflamatórios não esteroides ou paracetamol devem ser usadas, visto que representam alternativas mais seguras, considerando também que apresentam baixa incidência de efeitos adversos relacionados com adicção. Adicionalmente, estas alternativas estão devidamente estudadas e a sua utilidade está comprovada no tratamento da dor [6]. No entanto, estes não são normalmente considerados como agentes de primeira linha.

As mulheres grávidas são uma população crítica no que toca ao consumo deste tipo de fármacos, devido aos efeitos severos e às conseqüências que os opióides podem provocar tanto na mãe

como no bebê. A adicção é um dos problemas mais preocupantes nas grávidas que consomem opióides. Nestes casos deve ter-se em conta que todos os opióides atravessam a placenta alcançando assim o feto e conseqüentemente, os efeitos do seu uso devem também ser considerados no bebê, visto que por vezes, pode ser a diferença entre a sua morte ou sobrevivência [7]. Patrick *et al.* [8] descrevem uma percentagem alarmante (28%) de grávidas que consumiram uma ou mais vezes opióides sob prescrição durante a gravidez.

O consumo deste tipo de substâncias durante a gravidez é, nos dias de hoje, um sério problema de Saúde Pública a nível mundial; conseqüentemente, e tendo em conta os efeitos deletérios nos recém-nascidos, assim como as conseqüências sociais e legais do abuso destas substâncias, é importante reforçar a investigação nesta temática, assim como as abordagens para solucioná-lo. Adicionalmente, e de forma a não confundir o leitor, o termo “opióides” é usado ao longo desta revisão, visto que opiáceos (não só os alcaloides de ocorrência natural como a morfina e codeína, mas também os derivados semissintéticos como a heroína, metadona, fentanilo, hidromorfona e buprenorfina) podem também ser incluídos nesta definição.

De forma a tornar esta revisão mais acessível de compreender e ler, será apresentada uma breve introdução sobre o uso de opióides durante a gravidez. A síndrome de abstinência neonatal, incluindo o diagnóstico e aspetos relacionados com o tratamento serão igualmente discutidos.

1.2. Material e Métodos

A pesquisa da literatura foi realizada usando as bases de dados Pubmed, Cochrane Library e Google Scholar. Para ambos motores de pesquisa, Pubmed e Google Scholar, foram usados os seguintes termos: “neonatal abstinence syndrome”, “opioid use pregnancy”, “neonatal abstinence syndrome treatment”, “opioid addiction in pregnancy treatment” and “drugs *in utero*” combinados com operadores booleanos.

Foi também efetuada uma pesquisa com cada um dos opióides descritos neste trabalho combinados com os termos “neonatal abstinence syndrome treatment” ou “pregnancy addiction treatment”.

No caso da Cochrane Library, foram pesquisadas revisões sistemáticas com os termos “neonatal abstinence syndrome treatment” e “opioid pregnancy treatment”.

Todo este processo ocorreu entre setembro e dezembro de 2018. Nenhuma restrição referente a datas de publicação foi aplicada. Todos os artigos relevantes ao tema em discussão foram considerados desde que escritos em Inglês.

De forma a determinar a sua relevância, todos os artigos que cumpriram os requisitos enunciados, foram submetidos, independentemente, a uma triagem por quatro dos autores. Só os selecionados por pelo menos dois dos autores foram revistos e incluídos no manuscrito.

1.3. Uso de opióides durante a gravidez

Num estudo de coorte feito em 46 estados dos Estados Unidos [9] foi possível verificar que opióides como a codeína, oxicodona, hidrocodona e propoxifeno foram os fármacos mais prescritos, sendo que devem ser considerados responsáveis pela maioria dos casos de síndrome de abstinência neonatal (SAN). Outros opióides como a metadona e buprenorfina, que são mais usualmente prescritos no tratamento da dependência de opióides, foram também associados a casos de SAN. Contudo, as conclusões em relação à correlação direta entre buprenorfina/metadona e SAN podem ser enganadoras, visto que os casos citados foram descritos em mulheres que eram adictas antes do tratamento [10]. Contudo, a metadona e buprenorfina estão rotuladas como adictivas e é conhecido que estes causam sintomas de abstinência no bebê [10,11]. Num estudo realizado em 1973 foi descrito que os efeitos de abstinência da metadona eram mais agressivos do que os da heroína [12].

Um outro opióide capaz de causar sintomas de abstinência é o fentanilo. Regan *et al.*[13] descrevem um caso de SAN consequente da administração prolongada de fentanilo durante a gravidez. Neste caso, verificou-se a existência de lesões em tecidos moles e na espinha cervical e lombar. Tratamentos alternativos, como anti-inflamatórios não esteroides, anti-espasmolíticos e fisioterapia falharam em controlar a dor, e, conseqüentemente, o tratamento com fentanilo transdérmico foi necessário.

A codeína pode ser considerada como um opióide atípico, visto que é usado maioritariamente como agente antitússico, apesar do seu uso como analgésico em combinação com outros fármacos como o paracetamol. A codeína é vista como uma opção mais segura em comparação com todos os outros medicamentos opióides. No entanto, apesar da sua potência e potencial de adicção serem inferiores, esta é metabolizada em morfina. Assim sendo, é um fármaco muito menos controlado e como tal é prescrito mais frequentemente, aumentando o risco do seu abuso durante a gravidez.

Van Leeuwen *et al.*[14] reportaram o primeiro caso de SAN após o uso de codeína em 1965. A combinação entre paracetamol e codeína foi também, em 1997, descrita como a mais provável causa de SAN [15]. Contrariamente a estes casos, um estudo de coorte realizado em 2011 [16], baseado num grupo populacional maior, reporta não existir correlação direta entre o uso de codeína durante a gravidez, e a taxa de sobrevivência do bebê, taxa de malformações congénitas ou qualquer outro efeito adverso. Este estudo refere, no entanto, que a associação entre a codeína e SAN não foi diretamente estudada, apesar de terem sido registados baixos *scores* na escala de Apgar e nenhuma admissão na unidade de cuidados intensivos. Indiretamente, estes dados podem sugerir que correlação entre a codeína e SAN é inexistente. Não obstante, em 2005 foi descrita a morte de um recém-nascido amamentado onde a toma de codeína pela mãe foi considerada a mais provável causa de morte [17].

Sabe-se que os neonatos metabolizam a codeína de forma menos eficiente do que os adultos, aumentando assim a sua exposição ao fármaco e o risco de SAN [18]. Apesar da codeína não

parecer um opióide de alto risco em termos de SAN, deve existir cuidado aquando da prescrição deste a uma grávida, apesar do risco ser baixo.

A heroína, usada na grande parte dos casos como uma droga ilícita de uso recreacional, é um derivado da morfina responsável por um grande número de casos de SAN. É uma droga altamente adictiva, e, conseqüentemente, mulheres dependentes desta irão continuar o seu uso durante a gravidez, resultando em SAN na maioria dos casos [19]. Adicionalmente, ainda que o seu uso seja cessado, segue-se um período de tratamento de substituição com buprenorfina ou metadona, expondo o feto a estes dois últimos durante a gravidez [10].

Finalmente, foi descrito mais recentemente um caso de SAN devido ao uso de *Mitragyna Speciosa* durante a gravidez. Esta droga está presente numa planta, conhecida por Kratom, sendo usada e vista como uma alternativa mais segura do que os opióides [20]. A mitraginina, principal composto ativo desta planta, causa, no entanto, assim como os opióides, desejo e sintomas de abstinência nos seus utilizadores [21], pelo que no estudo anteriormente referido o recém-nascido apresentou sintomas de SAN [20].

1.4. Síndrome de abstinência neonatal

Os diferentes efeitos dos opióides nos seus utilizadores são conhecidos desde há vários anos, incluindo os seus efeitos adictivos, uma das principais razões do seu controlo apertado nos dias de hoje. Conseqüentemente, uma mulher dependente dos opióides, tem maior probabilidade de continuar este consumo durante a gravidez. Adicionalmente, e como discutido na secção anterior, os opióides têm vindo a ser prescritos cada vez mais a mulheres grávidas, resultando numa exposição de risco do feto, que é muitas vezes negligenciado.

Não só são os opióides conhecidos pelos seus efeitos adictivos, mas também pelos efeitos de abstinência que provocam quando o seu consumo é interrompido abruptamente. Estes efeitos podem ocorrer tanto na mãe como no recém-nascido. Os sintomas de abstinência no neonato surgem como consequência de uma exposição prolongada a estas substâncias durante a gestação, visto que estes atravessam a barreira placentária [7]. Após descontinuação da exposição a estes fármacos, os sintomas aparecem progressivamente e são normalmente descritos como SAN. Como discutido anteriormente, o número de casos tem vindo a aumentar com o aumento do número de prescrições. Por exemplo, num estudo recente realizado no estado de Virgínia em Estados Unidos [22] foi descrita uma percentagem de ~5% de SAN (53 casos por cada 1000 nascimentos por ano).

Apesar dos mecanismos desta síndrome não estarem totalmente esclarecidos, é conhecido que ocorre um aumento da libertação de neurotransmissores (como a dopamina, acetilcolina, norepinefrina, serotonina e corticotrofina) que conseqüentemente leva a vários sintomas identificáveis no bebé, como se pode ver na Tabela 1 [23]. A informação apresentada na Tabela 1 é crucial para estabelecer um rápido diagnóstico nos recém-nascidos. Estes sintomas surgem

entre 24 a 72 horas pós-parto, apesar de em algumas exceções, estes poderem surgir até 10 dias após o parto [19].

Tabela 1. Sintomas associados com a SAN e alterações associadas a neurotransmissores

Sintomas	Mecanismo patofisiológico
Hiperfagia	Aumento de corticotrofina
Hiperirritabilidade	Redução de dopamina
Ansiedade	Redução de dopamina
Diarreia	Aumento de acetilcolina
Vômitos	Aumento de acetilcolina
Suores	Aumento de acetilcolina
Hipertermia	Aumento de noradrenalina
Tremores	Aumento de noradrenalina
Hipertensão	Aumento de noradrenalina
Taquicardia	Aumento de noradrenalina
Problemas de sono	Redução de serotonina

1.5. Síndrome de abstinência neonatal - avaliação e diagnóstico

Devido a um grande número dos sintomas estarem, usualmente, associados à SAN, e sendo que muitos destes podem originar diferentes tipos de diagnóstico, deve ser frequentemente efetuada confirmação toxicológica [24]. De forma a facilitar a leitura, serão descritas por um lado as ferramentas de classificação da sintomatologia utilizadas na clínica, e por outro lado as matrizes e as ferramentas de diagnóstico desde o ponto de vista toxicológico.

1.5.1. Ferramentas de Classificação Médica

Uma das formas de realizar um correto diagnóstico sem o uso de análises toxicológicas, é através do uso de ferramentas de classificação médica, nomeadamente a Escala de Finnegan (Finnegan Scoring Tool) [25], criada em 1975 e destinada ao diagnóstico da SAN [26]. Esta é uma importante ferramenta de ajuda para os profissionais de saúde durante o diagnóstico e o tratamento. Zimmermann-Bear *et al.* [27] apresentam uma versão modificada desta ferramenta (Tabela 2). Os profissionais de saúde que cuidam do recém-nascido geralmente avaliam se algum dos sintomas da Tabela 2 está presente e adicionam as pontuações no fim. A SAN é altamente provável de ser diagnosticada corretamente se a soma das pontuações for acima de 8. Se a pontuação for de 9 ou mais alta em duas avaliações separadas, o tratamento farmacológico deve ser imediatamente iniciado.

Outra ferramenta útil ao avaliar os sintomas do neonato é o Escala de Apgar (Apgar Score) [28]. Trata-se de um teste que é efetuado no neonato no primeiro e quinto minuto pós-parto. O

primeiro teste dá informação sobre o quão bem o recém-nascido tolerou o parto, enquanto que o segundo dá informação sobre o estado do bebé. Este teste avalia o esforço respiratório, frequência cardíaca, tónus muscular, reflexos e cor da pele. Recentemente Grossman *et al.* [29] propuseram uma abordagem inovadora para avaliar e/ou cuidar de recém-nascidos com SAN. Esta abordagem consiste numa gestão de três itens: Comer, Dormir, Consolar (do inglês- Eat, Sleep, Console (ESC)) em vez da tradicional escala de Finnegan. Esta primeira abordagem foi considerada como efetiva no tratamento dos neonatos se estes eram capazes de comer ≥ 1 oz (-20.35g) por amamentação ou refeição, de dormir sem distúrbios durante pelo menos 1 hora, e, no caso de ocorrer o choro, de serem consolados dentro do espaço de 10 minutos.

Os autores concluíram que, usando esta abordagem, os neonatos foram submetidos a um menor tratamento com morfina do que no caso do uso da escala de Finnegan.

Tabela 2. Escala de Finnegan modificada por Zimmermann-Baer et al.

Síntomas	Pontuação
Síntomas do SNC	
Choro estridente	2
Choro estridente > 2h	3
Dorme menos que 3h após alimentação	1
Dorme menos que 2h após alimentação	2
Dorme menos que 1h após alimentação	3
Tremores médios quando perturbado	1
Tremores marcados quando perturbado	2
Tónus muscular aumentado	2
Escoriação da pele	1
Convulsões mioclónicas durante o sono	3
Convulsões generalizadas	5
Síntomas Vegetativos	
Suores	1
Temperatura 37,5-38,0 °C	1
Temperatura > 38,0 °C	2
Bocejar frequente	1
Manchas	1
Congestão nasal	2
Espirros	1
Síntomas Gastrointestinais	
Sucção frenética	1
Pobre alimentação	2
Regurgitação	2
Vómitos projéteis	3
Fezes soltas	2
Fezes aquosas	3
Síntomas Respiratórios	
Taquipneia > 60/minutos	1
Taquipneia > 60/minutos com retrações	2
Total (mínimo 0, máximo 37)	

Estes são métodos de diagnóstico clínico aplicados a neonatos; no entanto, pode também ser uma forma fiável de prever ou diagnosticar atempadamente a SAN alterando o foco para as grávidas. Por exemplo, o uso de heroína é um indicador de alta probabilidade de SAN; de facto verificou-se que em 48% a 94% dos neonatos descritos com SAN, as mães foram consumidoras de heroína ou metadona durante a gravidez [19].

Uma das medidas mais importantes a ser tomada para evitar a SAN em recém-nascidos, é consciencializar a mãe das consequências para o bebé do consumo de opióides durante a gravidez, sendo estes ilícitos ou não. Como referido já anteriormente, foi verificado um aumento de casos da SAN associados a um aumento na prescrição de opióides [22].

1.5.2. Análise de amostras biológicas

Apesar da grande utilidade de métodos observacionais de diagnóstico como as ferramentas descritas anteriormente, um método mais concreto de prever e/ou diagnosticar esta patologia pode ser a deteção de opióides em amostras biológicas procedentes da mãe ou do recém-nascido.

Testes à urina e saliva podem ser usados durante a gravidez para obter informação sobre se a mulher está ou não a usar opióides [19], podendo ser esta uma medida muito importante a tomar quando a mulher está em risco de consumo destas substâncias. Obviamente, esta medida é referente na grande maioria das situações a adictas, visto que o consumo esporádico de opióides não é, normalmente, do conhecimento do profissional de saúde, o que significa que só com testes de rotina regulares pode ser realizada a prevenção e/ou predição da SAN. Ainda assim, os opióides são uma preocupação que deve ser tido em conta ao lidar com situações de diagnóstico ou prevenção da SAN. A comunidade clínica considera, normalmente, que a maioria dos casos da SAN estão associados ao consumo ilícito de opióides. No entanto, num estudo de coorte publicado em 2015, foi descrito que 65% dos recém-nascidos com esta síndrome estiveram expostos a, pelo menos, um opióide prescrito durante a gestação [8].

A identificação e quantificação de biomarcadores em amostras biológicas procedentes da mãe e do recém-nascido oferece evidências de exposição concretas. Cada matriz biológica tem os seus prós e contras, apresentando variabilidade individual em termos de janela de deteção assim como fármacos e metabolitos presentes. Entre as amostras biológicas possíveis de se analisar, no caso da mãe estão a urina, sangue/plasma/soro, fluído oral (saliva), suor, unhas e cabelo e no caso do recém-nascido a urina, cabelo, unhas e mecónio. No caso da “unidade maternal-fetal” poderá ser analisado o líquido amniótico, a placenta e cordão umbilical.

O cabelo da mãe apresenta, normalmente, uma janela de deteção para fármacos e drogas de abuso durante toda a gravidez. No entanto, é a amostra de mecónio o *gold standard* das amostras neste campo. Esta amostra permite a deteção da exposição a fármacos a partir do

terceiro trimestre de gravidez. O cordão umbilical consiste numa amostra alternativa ao mecónio.

A monitorização de amostras biológicas procedentes da mãe fornece informação importante ao clínico, de forma a permitir uma intervenção imediata na tentativa de reduzir a frequência e magnitude da exposição a fármacos ou drogas [30-32]. Adicionalmente, a identificação da exposição a opióides *in utero* pode ter consequências legais, nomeadamente a evidência de abuso infantil. Serão de seguida discutidas as vantagens e desvantagens de cada espécime biológico no que diz respeito à avaliação *in utero* da exposição a estes fármacos.

As amostras de sangue/plasma/soro e fluído oral têm curtas janelas de deteção, desde várias horas a dias dependendo da substância a ser analisada, dose e via de administração. No caso particular dos opióides, esta janela é de aproximadamente 12-24h. No entanto, o fluído oral oferece várias vantagens quando comparada com as amostras biológicas clássicas. Nomeadamente, o procedimento de recolha ser mais fácil e não invasivo, com mínimos riscos biológicos, permitindo uma observação direta do indivíduo, reduzindo assim as possibilidades da adulteração ou substituição da amostra. As desvantagens desta amostra incluem a reduzida quantidade de amostra disponível e as baixas concentrações de alguns analitos [32-34]. Um exemplo da aplicação desta amostra foi o trabalho descrito por Enders e McIntire [35]. Estes autores usaram 0,1 mL de amostra e detetaram 8 opióides e metabolitos. Outros exemplos são os trabalhos de Di Rago *et al.* [36], Montesano *et al.* [37] e Liu *et al.* [38], onde os autores publicaram métodos de deteção de múltiplos analitos, identificando assim entre 10 a 40 drogas de abuso em fluído oral.

A avaliação da urina para drogas de abuso e fármacos é realizada em laboratórios em todo o mundo, e esta inclui, atualmente, métodos conhecidos e bem estabelecidos. No entanto, a avaliação da urina apresenta algumas desvantagens, sendo que existe a possibilidade de adulteração da amostra ou a possível troca de amostra [32,39]. No caso particular dos opióides, visto que a morfina é excretada na urina maioritariamente na forma do metabolito inativo, morfina-3-glucouronídeo, a análise da amostra de urina começa usualmente com a hidrólise do conjugado de forma a libertar a morfina livre antes de proceder ao passo de extração e a análise cromatográfica [33]. O suor é uma outra amostra que pode ser utilizada em cenários de deteção de drogas em ambiente laboral, de forma a verificar e monitorizar a exposição a drogas [32,39]. Para proceder à recolha da amostra, são aplicados selos (sweat patches) na pele durante sete dias, as substâncias são excretadas e acumulam-se no selo durante o período da sua aplicação (normalmente 7 dias). Sem dúvida o principal problema deste tipo de amostra é a dificuldade de estimar o volume de suor, e, conseqüentemente, avaliar apropriadamente as concentrações da substância em questão [31,32]. Devido a estas limitações, o número de publicações dedicadas a este tipo de deteção é escasso [40-42].

No caso das amostras biológicas procedentes do recém-nascido, a recolha de amostras de sangue/plasma/soro é dificultada devido aos procedimentos de recolha serem altamente

invasivos. No caso da urina, a irritação cutânea resultante do adesivo do saco de recolha, ou a perda de adesão deste saco, pode resultar em perdas de amostra.

Outras amostras alternativas úteis na monitorização da exposição a fármacos e drogas são as unhas e o cabelo. As unhas são uma matriz biológica queratinizada que acumula as substâncias ao longo do tempo. As unhas das mãos crescem a uma taxa média de 3mm/mês (1.9-4.4 mm/mês), enquanto que as unhas dos pés crescem de forma mais lenta (30-50%). Durante este crescimento, fármacos/drogas e metabolitos são incorporados nas fibras de queratina durante 3-5 meses nas unhas das mãos, e 8-14 meses nas unhas dos pés. Esta matriz permite a monitorização constante do consumo de substâncias, no entanto existe pouca informação sobre a administração destas substâncias que possa como tal ajudar na interpretação dos valores das concentrações detetadas [43-45]. Ocorrem várias alterações endócrinas e metabólicas na mulher grávida que podem produzir alterações nas unhas. Erpolat *et al.*[46] descreveram que a patologia mais comum em grávidas é a leuconíquia (24,4%). Este sintoma pode aumentar até 27,4% durante a 29ª e 42ª semana da gestação. A leuconíquia afeta a formação e maturação das fibras de queratina, e não é ainda conhecido como este sintoma pode influenciar a incorporação dos fármacos/drogas e metabolitos nas unhas. A recolha de unhas em neonatos é difícil, visto que todos os recortes de unhas feitos nos primeiros 3 meses são necessários, e estes não são continuamente recolhidos pela mãe [47]. Uma das limitações mais importantes está relacionada com problemas analíticos, visto que a análise das unhas requiere uma lavagem eficiente de forma a eliminar contaminações externas; pulverização; digestão, de forma a extrair os fármacos e metabolitos das fibras de queratina; e extração, de forma a isolar e concentrar as substâncias [30, 48,49]. Shen *et al.*[50] descrevem um método capaz de detetar morfina, acetilcodeína, codeína, heroína e 6-acetilmorfina em 20mg de amostra. Cappelle *et al.*[51] propõem um “multimétodo” que permite a deteção de 12 fármacos e drogas de abuso usando a mesma quantidade de amostra.

O cabelo é uma dos tipos de amostra mais usados neste tipo de análise. Tem uma janela de deteção maior quando comparada com outras amostras, pois depende do seu comprimento. O cabelo do neonato começa a formar-se durante o segundo trimestre, por volta das 17-20 semanas de gestação, sendo assim também, uma matriz queratinizada que acumula fármacos/drogas/metabolitos ao longo do tempo; por esta razão, permite a monitorização da exposição a fármacos e drogas a partir do terceiro trimestre. Possíveis vias de incorporação no cabelo incluem a difusão do sangue, suor e sebo, assim como do ambiente (contaminação externa). O cabelo cresce a uma taxa média de 1 cm/mês, com o primeiro centímetro de cabelo mais próximo do couro cabeludo a refletir a exposição durante o mês anterior, e à medida que se analisa a parte proximal, podem ser identificadas situações de exposição continuamente mais antigas. Cada folículo capilar tem três fases de crescimento: crescimento ativo (anágenica), transição (catágenica) e descanso (telógenica) [32, 52-54]. Os fármacos, drogas e metabolitos são incorporados do sangue para o cabelo durante a fase anágenica. A região posterior da cabeça (do latim *-vertex posterior*) tem a maior percentagem de folículos capilares

em fase de crescimento (85% fase anágena, 15% fase catágena e telógena). Apesar de durante os segundo e terceiro trimestres de gravidez, uma maior percentagem de folículos capilares estarem na fase anágena (95%), a taxa de crescimento média permanece em 1cm/mês. Com a recolha de cabelo imediatamente após o nascimento, os 3 cm mais próximos do couro cabeludo refletem a exposição durante o terceiro trimestre, o segmento >3-6 cm distante do couro cabeludo o segundo trimestre, e o segmento >6-9 cm o primeiro [30,55]. Assim como no caso das unhas neonatais, o cabelo neonatal está exposto *in utero* ao líquido amniótico, o que afeta a quantidade e tempo da incorporação dos fármacos/drogas e metabolitos. As amostras de cabelo neonatal não estão, no entanto, frequentemente disponíveis, devido não só à quantidade não suficiente por vezes, mas também por que os pais recusam a sua recolha, devido a fatores culturais ou cosméticos [56]. De forma a auxiliar este tipo de análise, as *guidelines* da *Society of Hair Testing* (SoHT) [57] recomendam limites na concentração de substâncias e metabolitos no cabelo, de forma a proceder à correta identificação. Esta é sem dúvida uma das amostras mais utilizadas, tendo em conta o elevado número de métodos analíticos disponíveis na literatura científica para a determinação de opióides em cabelo [58-62].

O mecónio é a amostra mais relevante para a determinação da exposição a fármacos e drogas *in utero*, devido à sua ampla janela de deteção. O mecónio, isto é, as primeiras fezes do recém-nascido, aparecem normalmente após 72h do nascimento, variando entre 20 a 70 g [32,63]. A formação do mecónio começa por volta da 12^a semana de gestação, com acumulação contínua até ao nascimento. Aproximadamente 1 g de mecónio acumula-se nos intestinos do feto durante a 23^a e 26^a semana de gestação (fim do segundo trimestre) e 5 g após a 27^a e a 32^a semana (início do terceiro trimestre). Quase 80% do mecónio acumula-se após 38 semanas de gravidez [64]. Sendo assim, este tipo de amostra fornece informação sobre a exposição a fármacos, principalmente, durante o último trimestre. As desvantagens associadas a esta amostra estão relacionadas com erros de recolha sequencial ao longo do tempo, requerendo até 5 dias, ou perda de amostra durante o parto. A contaminação por urina neonatal pode também ocorrer, o qual poderá invalidar a análise da amostra de mecónio, visto que a janela de deteção da urina é de 1-2 dias. [30,65]. Algumas publicações recomendam procedimentos diferentes na deteção de opióides neste tipo de amostra, um exemplo disso é o trabalho de Marin *et al.*[66]. Estes autores detetaram buprenorfina e o seu metabolito, nor-buprenorfina, em 0,25 g de mecónio. Concheiro *et al.*[67] descrevem um outro procedimento que permite a deteção de opiáceos em diferentes amostras incluindo o mecónio.

Outras amostras biológicas da “unidade maternal-fetal” são o líquido amniótico, o sangue do cordão umbilical, tecido do cordão umbilical e placenta. No entanto, estas amostras não são utilizadas com frequência devido à falta de informação, dificuldade na recolha de amostra (p.e. líquido amniótico), ou a escassa informação sobre a correlação direta entre amostras (p.e. sangue do cordão e sangue neonatal periférica). Por estas razões, o número de publicações envolvendo estes é ainda muito reduzido.

Estas amostras apresentam algumas vantagens, nomeadamente em termos de janela de exposição, especialmente no caso do cordão umbilical, cuja janela de deteção é semelhante à do mecónio, refletindo assim a exposição a fármacos e drogas no último trimestre de gravidez [30,32,63]. No entanto, a composição, origem e função de cada uma destas matrizes pode afetar quais os fármacos/drogas específicos e metabolitos que são acumulados. Por exemplo, no caso dos opióides, a morfina livre é o principal analito detetado no mecónio; no entanto, no cordão umbilical, a determinação do metabolito morfina-3-glucoronídeo é essencial para confirmar a presença de consumo de opiáceos durante a gravidez [68,69].

É importante referir que neste trabalho unicamente são referidos fármacos e drogas de abuso bem como os seus respetivos metabolitos, no entanto outros compostos têm os mesmos mecanismos de incorporação sendo que as janelas de deteção das diferentes amostras são as mesmas independentemente do tipo de substância.

Atualmente não existem limites recomendados, ou a indicação de quais são os analitos que devem ser identificados em amostras de mecónio ou de cordão umbilical de forma a avaliar a exposição *in utero* a estas substâncias [30].

No que diz respeito à instrumentação analítica, a espetrometria de massa (MS) ou os sistemas de alta resolução (HRMS) são obrigatórios devido à sua elevada sensibilidade, de forma a detetar concentrações vestigiais nas diferentes matrizes biológicas. Sistemas de cromatografia líquida acoplada a *triple quadrupolo* (LC-MS/MS) são sem dúvida a ferramenta analítica de referência na identificação e quantificação de marcadores farmacológicos e de drogas de abuso em amostras biológicas devido à sua versatilidade, sensibilidade e especificidade.

É importante ainda salientar que todos os métodos analíticos devem ser validados e devem cumprir os critérios de confirmação, requerendo um mínimo de duas transições por composto assim como o seu rácio dentro de limites estabelecidos.

1.6. Adicção a opióides - tratamento

O tratamento de substituição em grávidas dependentes de opióides até há pouco tempo era desaconselhado [70]. No entanto, na prática atual, é recomendado que estes pacientes sejam sujeitos a farmacoterapia com agonistas opióides [71]. A retirada medicamente supervisionada é um tipo de tratamento com baixo sucesso, visto que com o aparecimento dos sintomas de abstinência, estas mulheres têm usualmente recaídas e voltam a consumir opióides. A percentagem de casos de recaída vai desde os 59% até mais de 90% [72], e, como resultado destas, as consequências da gravidez serão piores. Para corroborar e delinear esta recomendação, num estudo feito por Bell *et al.* em 2016 [70], em 301 mulheres adictas totalmente desintoxicadas, não foram reportados quaisquer problemas que afetassem o feto. Ainda assim, neste estudo 31% dos neonatos nasceram com SAN. Também 36% das mulheres tratadas tiveram recaídas, o que equivale à grande maioria dos casos de SAN descritos. Não só

estes dados sugerem que o tratamento é crucial para prevenir a SAN, visto que a percentagem de casos é baixa o suficiente para verificar que o tratamento é de alta valorização nestas situações; mas também, no que diz respeito à significância dos casos de SAN reportados, é sugerido que só o tratamento, não é suficiente. Trinta e seis por cento do total de mulheres incluídas neste estudo tiveram recaídas após, ou durante o tratamento, e por isso, este tratamento deve ser acompanhado com uma gestão comportamental de saúde a longo prazo após a paciente estar livre do uso destas substâncias, de forma a melhorar os resultados do tratamento e prevenir recaídas [70]. Uma revisão do Observatório Europeu da Droga e Toxicodpendência (EMCDDA) [73], recomenda também a terapia de substituição opióide psicologicamente assistida como primeira linha para estes pacientes. Os agonistas opióides mais comumente usados no tratamento de dependência são a metadona e buprenorfina [70,71,73]. Num estudo de coorte retrospectivo feito entre 2000 e 2012, foi avaliado o tratamento de 609 grávidas dependentes de opióides. Deste número, 248 foram tratadas com metadona e 361 com buprenorfina [74]. As dosagens destes fármacos foram ajustadas segundo a severidade dos sintomas, ou neste caso, em função dos sintomas de abstinência. A metadona foi o único fármaco usado até 2004, enquanto que o uso da buprenorfina foi aumentando ao longo do tempo entre 2004 e 2008 [74]. Além do tratamento com agonistas opióides, o aconselhamento na comunidade e/ou por profissionais de saúde é crucial para todas as mulheres a receber este tratamento [74]. Este estudo de coorte concluiu que os resultados obtidos em grávidas tratadas com buprenorfina foram pelo menos, comparáveis aos das tratadas com metadona, assim como o número de casos reportados de SAN foi mais baixo no grupo tratado com buprenorfina [74]. Uma explicação possível, é que a buprenorfina não atravessa a placenta de forma tão eficiente como a metadona, resultando assim numa exposição inferior do feto ao fármaco [10,74]. Outro estudo realizado por Jones *et al.*[10] descreveu resultados semelhantes. Apesar disto, parece que a buprenorfina está ligada a uma maior incidência de recaídas [75], fator atribuído ao facto de que os pacientes tratados com este fármaco têm um estado mental mais claro, e como tal procuram reverter este estado mental, originando as recaídas [75,76]. No entanto, Fischer *et al.*[77] verificaram que, apesar das percentagens serem mais altas no grupo tratado com metadona, as mulheres tratadas com buprenorfina tiveram uma taxa mais baixa de consumo de opióides, confirmando que a buprenorfina pode ser uma melhor alternativa à metadona no tratamento da dependência. Adicionalmente, Tolia *et al.*[78] descreveram que a exposição dos neonatos à buprenorfina resulta num menor tratamento farmacológico para a SAN, e ainda em períodos de internamento mais curtos quando comparados com a metadona. O estudo internacional (MOTHER), um ensaio clínico de grandes dimensões, demonstrou uma diferença estatística mínima entre os grupos tratados com metadona e buprenorfina [79]. Em termos de tratamento e transição de um fármaco para o outro, Johnson *et al.*[80] descreveram um protocolo de transição de forma a trocar o tratamento de metadona para buprenorfina, tanto pela inaceitabilidade do tratamento bem como pela sua falta de eficácia. Neste trabalho os autores descreveram uma percentagem de satisfação superior a 80% por parte das mulheres

tratadas com buprenorfina, sendo que só uma em cada vinte não continuaram o tratamento após a transição entre fármacos.

Outros tratamentos farmacológicos incluem o uso de naltrexona, um antagonista opióide não seletivo mais comumente usado em indivíduos adictos a opióides e não em grávidas, de forma a ajudar os seus esforços em manter a abstinência [71]. Foi descrito, no entanto, que apesar da forma oral deste fármaco não demonstrar ter melhores resultados do que o placebo, a formulação injetável de longa ação poderá ter melhores resultados no tratamento da dependência de opióides [71,81]. Apesar deste facto, existe ainda pouca informação em relação à sua segurança durante a gravidez, assim como o risco de recaídas é superior nestas situações [81]. Finalmente, existe também a naloxona, um antagonista opióide utilizado habitualmente para reverter os efeitos da overdose de opióides em mulheres grávidas [71].

1.7. Síndrome de abstinência neonatal - tratamento

Após o nascimento e o surgimento dos sintomas da SAN, o diagnóstico deve ser feito, sendo que se este for positivo para a SAN, o tratamento apropriado deve ser iniciado assim que possível. O tratamento inicial deve ser primeiramente de suporte de forma a evitar exposição desnecessária do recém-nascido a fármacos que podem ter riscos associados [82]. No caso deste tipo de abordagem não ser suficiente, e se os sintomas piorarem, os fármacos de escolha deverão ser os opióides, visto que têm sido a terapia de primeira linha durante 40 anos [83]. A resolução desta síndrome é mais rápida usando estes fármacos do que com outras opções, com a vantagem de melhorar alguns dos sintomas, como por exemplo, a redução na frequência de convulsões [84]. Opções como a tintura de ópio ou elixir paregórico foram usados no passado, sendo a morfina posteriormente o fármaco mais comumente usado devido à rápida titulação e por reduzir consideravelmente os sintomas de abstinência [83]. O uso do ópio paregórico (tintura de ópio canforada) foi descontinuado devido à sua elevada percentagem de etanol, entre outros excipientes tóxicos; o uso de outros fármacos, tais como a naloxona, foi também cessado, devido à possibilidade de convulsões. As benzodiazepinas e a clorpromazina foram também testadas para esta finalidade, mas o seu uso não é recomendado, devido ao seu longo tempo de meia-vida e ainda os possíveis efeitos adversos no neonato [85]. A metadona e buprenorfina, semelhante ao utilizado no tratamento das grávidas adictas, são atualmente as opções mais comumente utilizadas [84,86,87]. A metadona, em comparação com o tratamento com morfina, foi descrita por Brown *et al.* [87]. Neste estudo, os autores observaram que os neonatos tratados com metadona só precisaram de 14 dias de tratamento enquanto que em neonatos tratados com morfina o tratamento durou 21 dias. Neste estudo aleatório e duplo cego, os resultados permitiram concluir que o tratamento com metadona originou melhores resultados que a terapia com morfina [87]. Apesar do facto que ambas as terapias com morfina e metadona são usadas como a base do tratamento da SAN, existem efeitos adversos relacionados com o seu uso, nomeadamente a ocorrência de depressão respiratória significativa

e motilidade gastrointestinal reduzida, que pode levar a intolerância na alimentação [83]. Isto sublinha a necessidade da monitorização dos bebés sob tratamento, de forma a poderem ser rapidamente detetados os problemas que surjam.

Alternativas mais seguras de tratamento têm vindo a ser investigadas, o que levou a que em 2015 se realizasse um estudo comparativo entre a utilização de buprenorfina e o tratamento com metadona [86]. Neste estudo, a duração do tratamento com metadona foi de 14 dias em comparação com a duração do tratamento com buprenorfina que foi de 9.4 dias. Adicionalmente, a duração do internamento foi também mais curto no tratamento com buprenorfina [86]. Nenhum efeito adverso significativo foi observado em nenhum dos grupos. Num outro ensaio clínico, Kraft *et al.* verificaram que no caso da utilização de buprenorfina a duração do internamento hospitalar foi mais curta quando comparada com a morfina no tratamento da SAN. O grupo tratado com buprenorfina teve uma duração média de 15 dias enquanto que o grupo tratado com morfina teve uma duração de 28 dias, à semelhança do que foi citado anteriormente de outros estudos [88]. O que sobressai neste ensaio clínico é a referência a uma pequena diferença na taxa respiratória entre os dois grupos. A taxa respiratória média no grupo da morfina foi 4,4 respirações por minuto mais baixa que a do grupo tratado com buprenorfina. Assim sendo, foi possível concluir que este último agonista opióide deverá ser mais seguro do que a morfina [88]. Apesar de tudo isto, é importante denotar que as formulações de buprenorfina usualmente contêm etanol, o que é altamente desaconselhado em bebés [26].

A terapia adjuvante é também comumente usada de forma a acelerar o tratamento e reduzir a duração do internamento hospitalar. Opções como o fenobarbital, clonidina, diazepam e clorpromazina foram testadas. Como referido anteriormente, o diazepam foi associado a vários efeitos adversos preocupantes assim como sintomas de abstinência [89], à semelhança do que acontece com a clorpromazina, que foi associada a disfunção cerebelar assim como problemas hematológicos [82]. No caso da clonidina, um ensaio clínico randomizado realizado entre 2002 e 2005, onde foram incluídos 80 recém-nascidos, mostrou uma diminuição significativa (27%) no tempo de terapia (quando comparado ao placebo), a utilização de menores dosagens de opióides necessárias para o tratamento, e nenhuma falha no grupo tratado com clonidina. Além disso, foram descritos poucos efeitos adversos, embora tenham ocorrido 3 casos de morte após a alta hospitalar e antes dos 6 meses de idade, mas não relacionados ao tratamento [90]. Em 2013, um ensaio clínico prospetivo randomizado comparou a clonidina e o fenobarbital como terapia adjuvante. O sulfato de morfina foi usado como o principal medicamento para terapia. Quando comparado, o grupo tratado com fenobarbital apresentou um tempo de internamento clinicamente mais curto, porém não significativo, enquanto que o grupo tratado com clonidina apresentou no geral menor tempo de terapia, mostrando-se uma alternativa viável. Além disso, foram observados poucos efeitos adversos no grupo tratado com clonidina e nenhuma mortalidade foi observada durante o ensaio clínico [91]. Noutro estudo efetuado entre 2003 e 2006, foi possível corroborar os dados da utilização de clonidina [92]. No entanto, neste caso,

o fármaco foi usado como terapia principal de prevenção e tratamento de 14 neonatos nascidos de mães dependentes de opióides. Apesar deste estudo ter sido efetuado num grupo populacional extremamente pequeno, corrobora o facto do potencial de utilização da clonidina no tratamento da SAN. No caso do fenobarbital, Osborn *et al.*[84] verificaram que este fármaco mostrou ter uma eficácia superior na terapia de suporte no tratamento da SAN, visto que a redução de sintomas e a prevenção da falha do tratamento foi mais elevada quando foi usado. No entanto, tal como os autores concluíram, o fenobarbital não mostrou ser superior ao tratamento com opióides. Ainda assim, como terapia adjuvante, o fenobarbital tem enorme potencial no estudo de Surran *et al* [91] onde foi feita a comparação com a clonidina, e o fenobarbital demonstrou originar uma diminuição no tempo de internamento. Além disso, num estudo realizado por Coyle *et al.*[93] onde o fenobarbital foi usado em conjunto com a tintura diluída de ópio (DTO), os resultados foram comparados com aqueles obtidos apenas onde foi utilizada DTO. O tratamento com fenobarbital reduziu o tempo de internamento em 48%, bem como o menor tempo de prevalência de sintomas graves de abstinência. Finalmente, num estudo mais recente, a acupunctura a laser foi usada como terapia adjuvante à morfina oral. Raith *et al.*[94] publicou um estudo onde este tipo de terapia foi aplicada a 28 recém-nascidos. Todos os recém-nascidos foram submetidos ao mesmo tratamento e procedimentos. A duração da terapia de acupunctura foi a mesma que a duração do tratamento com morfina oral. Foi observada uma redução significativa na duração do tratamento entre o grupo tratado com acupunctura a laser e o grupo de controlo (20 vs 39 dias) assim como a duração do internamento hospitalar (35 vs 50 dias). Esta terapia foi também bem tolerada, nenhum efeito adverso foi observado e nem nenhum *feedback* negativo foi descrito pelos pais ou *staff* do hospital.

1.8. Atitude dos profissionais de saúde

Como referido no início desta revisão, a epidemia de opióides observada no presente é uma consequência do excesso de prescrições destes fármacos, o que, adicionado ao número que grávidas que consomem heroína ilicitamente, levaram a um aumento do número de casos da SAN nas últimas duas décadas. É necessário haver uma mudança em termos da prescrição destas substâncias, pelo que os profissionais de saúde devem estar mais cientes dos riscos deste tipo de prescrição a grávidas. Por outro lado, estas mulheres devem também estar informadas das possíveis consequências no bebé associadas ao consumo deste tipo de fármacos. Até a codeína, usualmente considerada uma escolha mais segura dentro do grupo dos opióides devido ao seu efeito analgésico reduzido quando comparado com outros opióides, tem os seus riscos como previamente descrito. A prevenção é a melhor forma de tratar esta doença; sendo assim, ao aumentar a informação dos prescritores e consumidores de opióides sobre os riscos associados às suas ações, é o primeiro passo para reduzir o número de casos da SAN. O CDC recentemente publicou uma *guideline* de forma a preencher as lacunas que possam existir na prescrição de opióides [5], e como provável consequência, o número de casos tem vindo a diminuir nos últimos 3-4 anos. Ainda assim, este número é ainda preocupantemente alto [3].

As grávidas não são submetidas a exames de rotina para a deteção de opióides, exceto no caso de existirem indícios de que estas serão consumidoras crónicas. Análises de rotina da urina e a análise ao meconio deveriam ser a norma, de forma a que um possível problema de adicção possa ser detetado atempadamente. Estes exames são não invasivos e relativamente rápidos de efetuar, tornando-os uma ferramenta útil na hora de avaliar a adicção das grávidas consumidoras, assim como reduzir os possíveis sintomas da SAN no recém-nascido. Adicionalmente, devem ser efetuadas entrevistas de rotina. No estudo realizado por Romisher *et al.*[95] foi possível verificar que os enfermeiros descreveram a relação entre estes e os pais como sendo insatisfatória. Os enfermeiros guardavam rancor aos pais pelo seu egoísmo, irresponsabilidade e não sentirem remorsos, entre outros sentimentos. Também as mães descreveram a falta de conhecimento sobre estes problemas por parte do pessoal de enfermaria. Não só os pais se queixaram de serem julgados, como também que os seus bebés eram tratados de forma diferente, fator resultante das assunções feitas devido ao facto das mães terem problemas de adicção. Neste estudo, 57% dos enfermeiros não concordaram/ou não concordaram fortemente que a culpa pelos sintomas do neonato era da mãe, enquanto que 80% descreveram a existência de tensão entre eles e as mães, devido à falta de envolvimento no cuidar do neonato. Apesar deste facto, 70% dos participantes neste estudo sentiram-se responsáveis nos cuidados que deveriam ser realizados na mãe. Em termos de conhecimento, apesar da maioria estar ciente da existência da SAN (93%), 75% referiram ter pouca informação sobre o seu tratamento.

Não só isto nos indica que existem ainda imensos profissionais de saúde pouco informados no assunto, mas também que não existem ainda métodos de tratamento estandardizados para o tratamento da SAN. Menos de metade dos participantes neste estudo (48%) indica a existência de *guidelines* adequadas [95]. Outro problema identificado, foi que a maioria dos enfermeiros são da opinião que as unidades de cuidados intensivos neonatais (NICU) são inapropriadas no tratamento de recém-nascidos com SAN. Isto sublinha o facto de que os recém-nascidos com SAN têm necessidades especiais. Adicionalmente, é referido que existe uma diferença entre a duração do tratamento e o tempo de duração dos sintomas de abstinência. Consequentemente, os problemas mais relevantes delineados neste estudo foram problemas de relacionamento entre o pessoal de saúde e as mães e a inconsistência nos cuidados com o recém-nascido. Um dos fatores mais importantes que pode influenciar estes números é a informação. Se ambas as partes, as mães e os profissionais de saúde, estiverem melhor informados podem ser tomadas medidas mais cedo de forma a prevenir um maior número de casos de SAN.

1.9. Conclusões e perspetivas futuras

A SAN é uma síndrome que afeta neonatos nascidos de mães dependentes de opióides. Uma das principais causas do aumento do número de grávidas adictas é o excesso de prescrições de opióides. Estratégias de investigação devem ter em consideração o elevado número de mães

que não se encontram em programas de manutenção supervisionados, e ainda a tendência de polimedicação associada a estes casos.

Menos prescrições de opióides, uma mais rápida detecção da adicção, suporte psicológico das mães, melhor relação entre as mães e o pessoal de saúde, e, conseqüentemente, um tratamento melhor e mais apropriado para o neonato são os objetivos que devem ser alcançados num futuro próximo, sendo que muitos destes estão em vista, com a consciencialização de todas as partes envolvidas no processo. Uma das situações em que esta consciencialização pode ser realizada de forma apropriada, é durante as consultas de rotina durante a gravidez, onde questões sobre este tópico podem e devem ser feitas, assim como a referência ao aconselhamento. Este é o primeiro ponto que deve ser melhorado no futuro.

Em termos da detecção da exposição a opióides, o uso de amostras biológicas para a detecção de biomarcadores é, sem dúvida, uma ferramenta muito útil. No entanto, são ainda necessários mais estudos no caso de algumas destas amostras, nomeadamente no que concerne à correlação entre as concentrações de metabolitos e/ou biomarcadores nos diferentes tipos de amostra.

Outro fator importante é o tratamento da adicção da mãe, assim como a SAN no bebé. Existe, como se pode verificar no presente trabalho, uma falta de standardização no tratamento farmacológico. No entanto, existe, no geral, concordância em relação ao tratamento da adicção da grávida, onde os fármacos mais usados são a metadona e a buprenorfina, esta última a mostrar melhores resultados em termos de segurança e diminuição nos sintomas que apresenta o neonato. Relativamente ao tratamento da SAN, a terapia de suporte é usualmente a primeira escolha.

É importante salientar a necessidade da criação de *guidelines* e standardização do tratamento, de forma a obter um melhor desfecho tanto para a mãe como para o neonato. Apesar de existir uma enorme quantidade de informação em relação aos opióides usados no tratamento da abstinência, na maior parte das situações existe pouca informação sobre os efeitos destes fármacos a longo termo. Não só importa salientar este fator, como é importante referir que os estudos existentes são baseados em pequenos grupos populacionais. Como tal torna-se extremamente relevante efetuar estudos baseados em grupos populacionais maiores de forma a assegurar a segurança do tratamento farmacológico na SAN, assim como estudos a longo termo de forma a avaliar os efeitos destes tratamentos no desenvolvimento do bebé.

Um fator relevante aparentemente pouco explorado na literatura, é a influência da genética na severidade dos sintomas da SAN. Em 2017 foi realizado um estudo com o intuito de explorar essa possibilidade [96]. Neste estudo foram incluídos um total de sete pares de gémeos nascidos de mães dependentes de opióides. Verificou-se que cinco pares de gémeos foram concordantes entre si, isto é, todos os sintomas associados à SAN assim como a sua severidade foram semelhantes, enquanto que dois deles foram não concordantes. No entanto, devido ao pequeno tamanho deste estudo, não foram tiradas conclusões concretas. Em 2005, como descrito anteriormente, ocorreu um caso de uma morte de um neonato relacionada com o uso de

codeína [17]. Os autores discutiram o perfil genético da mãe com vista a proceder a estudos de fármaco-genética, visto que esta era uma metabolizadora rápida. Verificou-se que a codeína foi rapidamente convertida a morfina, resultando no envenenamento do neonato. Os fatores genéticos parecem ser um dos fatores menos explorados na literatura, sendo que devem ser realizados mais estudos neste campo, de forma a melhorar o tratamento e melhor predizer os sintomas e consequências na gravidez após a exposição do feto a opióides. Finalmente, alguns autores apontam como método inovador de terapia adjuvante, a utilização de acupuntura a laser.

Como apontado previamente, os profissionais de saúde estão visivelmente pouco informados e relativamente mal preparados em como prevenir ou tratar a gravidez em mulheres adictas, assim como os neonatos nascidos com SAN. A criação de *guidelines* e standardização do tratamento é um ponto fulcral e devem ser criadas estratégias de forma a reduzir o número de casos e melhorar o desfecho nos casos de adicção a opióides durante a gravidez.

Sem dúvida o futuro nesta área dever-se-á focar nas necessidades de ferramentas de avaliação, de forma a que estas tenham fortes propriedades clinométricas ao invés de psicométricas. A falta de conhecimento das várias disciplinas científicas e de saúde envolvidas na avaliação e tratamento da dependência na gravidez e a SAN, torna a abordagem a esta epidemia uma tarefa difícil por parte dos clínicos e investigadores. Os clínicos, os investigadores, as agências de investimento governamentais devem combinar a sua experiência e conhecimento de forma a providenciar protocolos de educação e tratamentos adequados para grávidas adictas assim como os neonatos com SAN. Sem isto, ambos não irão viver uma vida plena e saudável, devido à existência das recaídas associadas ao consumo de opióides e ainda ao potencial de transmissão entre gerações desta dependência.

Este trabalho inserido na componente de investigação encontra-se publicado na revista *Toxics* 2019, 7(1), 9; <https://doi.org/10.3390/toxics7010009> (Anexo I).

Capítulo 2 - Relatório de Estágio em Farmácia Comunitária (Farmácia Macieira de Sarnes)

2.1 Introdução

A profissão farmacêutica, sucessora da profissão boticária e apotecária, revolve em volta do uso de medicamentos e, nos dias de hoje, entre a relação utente-farmacêutico. Uma profissão com imensas vertentes práticas, no entanto, encontra-se na farmácia comunitária o principal local onde o farmacêutico pode prestar o seu serviço à comunidade [97].

Perante uma comunidade leiga, no entanto, com acesso a imensa informação nos dias atuais, torna-se a profissão farmacêutica mais desafiante e exaustiva. Isto, pois o aconselhamento e a informação apropriada do utente é, hoje em dia, uma tarefa muito mais complicada do que o seria há 2 décadas atrás por exemplo. É então, na farmácia comunitária o primeiro local de contacto com o utente, assim como também um dos mais importantes.

Neste relatório irei descrever a minha experiência neste mesmo meio, durante o meu Estágio Curricular, entre 11 de setembro de 2018 e 18 de janeiro de 2019.

2.2 Caracterização da Farmácia Macieira de Sarnes

2.2.1 Localização e Funcionamento

A Farmácia Macieira de Sarnes localiza-se na Rua Padre Manuel Gomes Resende, na freguesia de Macieira de Sarnes, pertencente ao concelho de Oliveira de Azeméis. É uma farmácia situada numa zona rural, com uma rua moderadamente movimentada na sua frente, e facilmente visível pela cruz verde situada no seu exterior. Os clientes são na sua grande maioria clientes habituais. Consequentemente, esta é uma farmácia em que o consumo esporádico e de impulso é algo que não ocorre muito frequentemente.

A farmácia está aberta de segunda a sexta-feira das 9h às 19.30h, e aos sábados das 9h às 19h. Não há serviço noturno nesta farmácia assim como se encontra encerrada aos domingos e feriados.

2.3 Instalações

2.3.1 Exterior

No seu exterior a farmácia, como referido anteriormente apresenta a cruz verde, que se encontra ligada durante o horário de funcionamento da mesma. Tem também neste mesmo espaço um estacionamento de tamanho considerável para qualquer tipo de viatura, assim como rampa de acesso a utentes cujas incapacidades não permitam o uso de escadas/degraus [98]. O horário de funcionamento encontra-se visível na porta de entrada da farmácia, assim como o nome do diretor técnico e informação da farmácia que efetua serviço noturno no concelho todos os dias do mês [98-101]. Tem também 3 montras, adornadas segundo a época correspondente, e com variada publicidade a produtos de venda livre que possam ser ali adquiridos.

2.3.2 Interior

As dimensões e organização do espaço da Farmácia Macieira de Sarnes tornam-na numa farmácia extremamente funcional e acolhedora principalmente pela zona de atendimento bastante ampla.

A farmácia está, no seu interior, dividida em várias áreas que cumprem a legislação em vigor nomeadamente: uma zona de atendimento, gabinete de boas práticas farmacêuticas, zona de receção de encomendas, laboratório, um escritório, copa e lavabos [99-102].

Devido à sua dimensão, as instalações do estabelecimento permitem não só o conforto dos profissionais que ali trabalham, assim como o dos utentes que a frequentam, de forma a ter um aconselhamento personalizado, com maior privacidade e adequação.

A zona de atendimento consiste num único balcão, de maiores dimensões, com 2 postos de trabalho para os seus funcionários. Cada posto de atendimento contém um computador, um leitor ótico, uma impressora, uma caixa, um leitor de cartões de cidadão e um carimbo. O balcão tem ainda um terminal multibanco para ambos os postos. Nesta zona, largamente ampla, existe uma máquina de medições antropométricas, onde também é possível efetuar a medição da tensão arterial, que pode ser usada independentemente pelo utente, assim como uma zona de espera/descanso. Existem ainda inúmeras prateleiras com os mais variados produtos de venda livre, desde cosmética a ortopedia. Os medicamentos não sujeitos a receita médica, encontram-se atrás do balcão, em localização estratégica de forma a facilitar a visibilidade pelo utente, assim como a permitir o aconselhamento farmacêutico prévio à sua venda. Todos os outros produtos correspondentes à área de cosmética, higiene corporal, ortopedia, e produtos para bebés, encontram-se em locais de fácil acesso em torno de toda a zona de atendimento.

O gabinete de boas práticas é de fácil acesso ao utente, consistindo num compartimento onde se efetuam as administrações de injetáveis, testes de glicemia, colesterol e triglicéridos, medições da tensão arterial, aconselhamento com mais privacidade, assim como consultas de podologia e nutrição. Estas últimas são realizadas por uma podologista e um nutricionista, respetivamente, em dias pré-definidos. Este está equipado com todo o material necessário à realização dos procedimentos anteriormente enumerados: luvas, algodão, álcool etílico a 70%, tiras de glicemia, de colesterol e de triglicéridos, assim como os aparelhos de medição da tensão, glicemia, e o da medição de colesterol e triglicéridos. Tem também uma marquise, um aparelho de medição da tensão arterial, kit de emergência e uma balança de pesagem de bebés.

A zona de encomendas consiste num compartimento amplo, com vários móveis onde é também efetuado o armazenamento de algum excedente, e onde se guarda também documentação relativa à faturação, psicotrópicos e benzodiazepinas, receituário e ainda algum material de montra. Este compartimento dispõe de um computador com leitor ótico, impressora de etiquetas e impressora normal, onde é efetuada a receção e realização das encomendas diárias. É ainda neste compartimento que se encontra o computador do servidor da farmácia.

A zona de armazenamento consiste principalmente na área adjacente ao balcão, escondida dos utentes, onde existe um armário de gavetas deslizantes com a grande maioria do stock de medicamentos sujeitos a receita médica, e um outro armário onde são também guardados produtos com menos vendas, mas que são vendidos esporadicamente. A zona de armazenamento estende-se ainda à zona de encomendas onde alguns excedentes são armazenados, assim como alguns produtos cosméticos que estão fora da época.

O laboratório destina-se à preparação de manipulados. Está equipado com uma bancada, um lavatório, e é onde se armazenam todas as matérias-primas e materiais de laboratório requeridos por lei e arquivos, estando asseguradas todas as especificações de iluminação e ventilação [103]. É ainda neste compartimento que se encontram o Formulário Galénico Português e a Farmacopeia Portuguesa, assim como os manuais de qualidade e de procedimentos internos da farmácia.

O gabinete destina-se à área de gestão da farmácia e ao seu diretor técnico, espaço onde exerce as suas funções.

Todas as condições de iluminação, temperatura, humidade e ventilação exigidas para o armazenamento dos medicamentos, produtos farmacêuticos, químicos, matérias primas e materiais de embalagem estão asseguradas. Estão colocados termohigrómetros de forma a certificar que os sistemas de conservação refrigerados se mantêm entre 2-8°C, e que a temperatura e humidade relativa nas várias zonas onde se encontram medicamentos, estão asseguradas. Para além disso, as superfícies de trabalho, armários e prateleiras são lisos, laváveis e em material adequado. É importante ainda referir que todas as manutenções e calibrações são efetuadas periodicamente. Assim, os termohigrómetros, o banho termostaticado, e as balanças analíticas e de pesagem são verificados/calibrados anualmente.

Por sua vez, os restantes aparelhos de medição de parâmetros biológicos (glicémia, colesterol total e triglicéridos) são avaliados mensalmente (controlo de qualidade e calibração).

2.4 Recursos Humanos

O quadro técnico da Farmácia Macieira de Sarnes é constituído pelo Diretor Técnico e proprietário, Dr. José Afonso, uma Farmacêutica substituta, Dr.^a Anabela Almeida, e uma Técnica de Diagnóstico e Terapêutica, Sónia Oliveira. Todos os funcionários encontram-se devidamente identificados com nome e título profissional. A grande maioria das funções dentro da farmácia estão ao cargo da farmacêutica substituta e da técnica de diagnóstico e terapêutica, tendo o diretor técnico um papel maioritariamente de gestão. É de ainda referir a existência de uma auxiliar de limpeza, D.^a Fátima.

2.5 Sistema Informático

Na Farmácia Macieira de Sarnes, todos os computadores usam o software *Sifarma2000*, patenteado pela *Glintt*, de forma a simplificar, harmonizar e registar os procedimentos referentes às funções farmacêuticas e características da instituição.

É este software um dos meios mais importantes à execução das tarefas dentro do estabelecimento. Tem importância não só ao nível do atendimento e aconselhamento, condensando todas as informações pertinentes para os mesmos, mas também a nível da gestão e contabilidade da farmácia. Cada funcionário tem o seu código de acesso, inclusive eu, e neste, como referido anteriormente pode-se executar inúmeras tarefas. Desde a venda dos produtos, à consulta de informação pertinente sobre os medicamentos, execução de encomendas, verificação da disponibilidade de produtos em fornecedores, etc. Quaisquer problemas ou dúvidas quanto ao programa poderiam ser retiradas por um contacto direto com a *Glintt*, de forma a tentar solucionar os problemas ou questões apresentadas.

2.6 Informação e Documentação

Uma das bases mais importantes a um aconselhamento completo e atualizado, é a informação e literatura técnico-científica que possa fundamentar e ajudar na toma de decisões e na informação do utente. Desta forma, nas farmácias é de extrema importância a existência de uma biblioteca constituída por diversas fontes bibliográficas [104].

A Farmácia Macieira de Sarne possui uma biblioteca atualizada e devidamente organizada, que se encontra disponível para consulta de todos os colaboradores. Na bibliografia disponível destacam-se a Farmacopeia Portuguesa, o Formulário Galénico Português, Boas Práticas Farmacêuticas, Índice Nacional Terapêutico, Manual de Medicamentos Não Prescritos, assim

como manual controlo de qualidade e manual de procedimentos internos da farmácia. Para além disso, a Farmácia tem ainda livros de registos obrigatórios, nomeadamente o livro de registo de manipulados e fichas de preparação.

Aquando da cedência de medicamentos, os profissionais têm ao seu dispor fontes de informação sobre o medicamento (indicação, contraindicações, interações, posologia e precauções) que se encontram inseridas no Sifarma2000. Adicionalmente podem ainda consultar *online* o Resumo das Características do Medicamento (RCM) no site do INFARMED.

Adicionalmente, existem ainda dois centros de documentação e informação que podem ser contactados em caso de dúvida, são estes o Centro de Documentação e Informação de Medicamentos da Associação Nacional das Farmácias (CEDIME) e o Centro de Informação do Medicamento (CIM). Ainda é importante salientar que tanto o INFARMED e como a Associação Nacional das Farmácias (ANF) disponibilizam periodicamente circulares informativas que são muito relevantes. Por outro lado, as informações transmitidas pelos delegados de informação médica são de igual forma valiosas, pois elucidam sobretudo sobre documentação científica atualizada sobre os medicamentos, e que muitas vezes, contribuem para a avaliação custo-benefício dos produtos. É também destes delegados que por vezes recebemos informação sobre dados específicos sobre certos MNSRM's, que nos auxiliam num melhor aconselhamento farmacêutico posterior.

2.7 Gestão, Aprovisionamento e Armazenamento

As atividades que provavelmente têm um maior grau de importância dentro de uma farmácia, residem na sua grande maioria em tarefas de *back-office*. É aqui que se executam tarefas essenciais à gestão da farmácia, e consequentemente assegurar a estabilidade e sustentabilidade da mesma. Foram estas tarefas, as quais executei desde o início ao fim do estágio, e nas quais despendi uma grande parte do tempo do meu estágio. Todas as tarefas relacionadas com a gestão dos produtos é aqui feita. Desde as encomendas, ao armazenamento, controlo de prazos de validade, etc. É aqui também que a gestão de compras e vendas é feita, de forma a avaliar quais os produtos mais vantajosos de serem vendidos, assim como os que terão melhores condições para serem comprados.

2.7.1 Escolha de Fornecedores e Encomendas

Dentro de uma farmácia existem vários modos de adquirir medicamentos nomeadamente, diretamente aos laboratórios farmacêuticos, ou através de distribuidores grossistas existentes no mercado, e devidamente autorizados a exercer pelo INFARMED.

De forma a garantir os stocks mínimos, a Farmácia Macieira de Sarnes trabalha com 3 distribuidores, Alliance Healthcare, COOPROFAR e Empifarma + Magium Farma.

No que respeita a entrega das encomendas, diariamente antes do horário de abertura, por volta das 7.30h, a Alliance e a Empifarma fazem as entregas de encomendas do dia anterior. Durante a tarde, por volta das 15h, a Alliance faz novamente uma entrega relativa às encomendas da manhã desse mesmo dia, e a COOPROFAR faz a sua entrega diária por volta das 17h. Consequentemente, e perante os horários apresentados, a maioria das encomendas devem ser feitas até à hora de fecho do dia anterior. É de nomear as exceções da encomenda da tarde da Alliance, que deve ser feita até às 13h do mesmo dia.

Todo o processo de encomendas é efetuado no programa *Sifarma2000*. Existe a opção de, no processo de venda, efetuar a encomenda direta na janela do produto que estamos a vender ou a consultar informação. Esta opção é especialmente útil em situações em que não existe em stock suficiente para a necessidade do utente. Efetuei várias vezes este tipo de encomendas, em casos, por exemplo, em que alguém queria levar as 6 unidades prescritas, e a farmácia só tinha em stock 4. Efetuava, com a autorização do utente, a venda das 6 unidades, dispensando as 4 disponíveis em stock, e encomendendo imediatamente as 2 unidades em falta. O utente viria buscar estas 2 unidades, já pagas, assim que a encomenda fosse entregue. Este tipo de encomendas era feito normalmente à Alliance, devido a esta efetuar entregas diárias nesta farmácia e assim aumentar a rapidez da entrega dos medicamentos ao utente. Outro método de realizar encomendas centra-se na opção da encomenda diária disponível no *Sifarma2000*. Ao usar esta opção, é automaticamente gerada uma lista de produtos que estão abaixo do stock mínimo introduzido no sistema, e precisam então de ser encomendados de forma a restabelecer este mesmo stock. Podem ser aqui comparados os preços disponíveis nos vários distribuidores, escolhendo assim aquele com as melhores condições para o produto a analisar. Finalmente, existia um outro método de efetuar encomendas, que consiste na chamada telefónica diretamente à distribuidora. Este método, curiosamente, era muito eficaz aquando da encomenda de produtos rateados, ou supostamente esgotados. Em várias situações, produtos que aparentemente estavam esgotados, através da chamada telefónica conseguiam-se obter.

Finalmente, existia ainda a alternativa de encomenda pela “Via Verde do Medicamento. Esta consiste num protocolo desenvolvido pelo INFARMED em colaboração com as associações profissionais do setor do medicamento e tem como objetivo melhorar o acesso a certos medicamentos. Quando a farmácia não possui stock do medicamento pretendido, esta via de aquisição excepcional é ativada com base numa receita médica válida e o distribuidor fica responsável por satisfazer o pedido com o stock reservado para este fim, que é atribuído pelo titular de autorização de introdução no mercado do medicamento. Executei, várias vezes, este tipo de encomendas de produtos como o Eliquis® 5 mg, Atrovent® unidose, Lovenox®, entre outros (Anexo II).

2.7.2 Receção de Encomendas

Assim como a grande maioria dos medicamentos encomendados se encontram em recipientes adequados ao seu transporte, é necessário efetuar a entrada destes mesmos no sistema e stocks da farmácia, assim como armazená-los. Primeiramente, é de referir que todos os medicamentos com necessidade de refrigeração, são entregues devidamente acondicionados em recipientes. No entanto, assim que possível e até antes de dar a sua entrada, a validade destes produtos era registada e o medicamento era levado ao frigorífico de forma a evitar que estes estivessem sujeitos a variações de temperatura mais drásticas, especialmente durante o Verão. Todos os outros produtos eram processados de forma igual. No *Sifarma2000*, na aba de receção de encomendas, encontram-se na sua grande maioria, todas as encomendas feitas previamente e que não foram rececionadas até aquele momento. Estas estão ordenadas de forma temporal segundo a sua realização, e identificadas por um número. Este número encontra-se nas faturas dos diferentes distribuidores, e facilitam assim a associação das encomendas com a correspondente dentro do sistema. Após esta identificação, é necessário introduzir a referência correspondente à fatura e o valor total desta. Finalmente, os produtos são passados pelo leitor de códigos manualmente, corrigindo sempre que necessário, os preços de custo e data de validade. Este é o método comum de receção de encomendas, no entanto, no caso de encomendas feitas por telefone, era necessário criar essa mesma encomenda dentro do sistema e encaminhá-la para a receção pela opção de “enviar por papel”. Assim era transferida a encomenda imediatamente para a receção possibilitando assim a introdução dos produtos em questão no sistema. De referir que, por vezes, na mesma fatura vêm várias encomendas agrupadas. Estas necessitam assim de ser agrupadas dentro do sistema igualmente e rececionadas como uma só de acordo com a fatura correspondente.

Foram estas tarefas, no meu dia a dia na Farmácia, as mais importantes a me familiarizar não só com o software usado, mas também com os medicamentos, os seus nomes, cores, tamanhos de caixa, assim como a associação do nome com o princípio ativo. Estas tarefas foram ainda muito importantes de forma a observar os produtos mais vendidos, as patologias mais incidentes na população que frequenta a farmácia, e a familiarizar-me com as precauções mais relevantes de muitos produtos.

2.7.3 Estabelecimento de Preços, Margens de Comercialização e Etiquetagem

O preço de venda ao público (PVP) dos medicamentos é composto pelo preço de venda do armazenista (PVA), pela margem de comercialização do distribuidor grossista, pela margem de comercialização da Farmácia, pela taxa sobre a comercialização de medicamentos e pelo imposto sobre o valor acrescentado (IVA). O preço de medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM's) são fixos, e visíveis no exterior da embalagem. No caso de MNSRM's, o preço é calculado no sistema aquando da receção das encomendas, segundo margens mínimas fixas internas, que podem ser alteradas manualmente, e que variam dependendo da percentagem

de IVA aplicada ao produto. Todo o processo de etiquetagem, só aplicável a medicamentos e produtos de venda livre, é feito pelo sistema na sua grande maioria. No final da receção de cada encomenda, o sistema tem a opção para imprimir imediatamente as etiquetas de cada produto, se aplicável.

2.7.4 Devoluções

Por vezes, devido a variadas razões, pode ser necessário efetuar a devolução de medicamentos. Este procedimento pode ser devido a prazos de validade curtos, ao facto das embalagens estarem danificadas ou até devido a circulares publicadas fizerem exigências nesse sentido. Em sequência desta última, durante o meu estágio foi o exemplo de produtos com o princípio ativo do laboratório Mylan® e Teva Pharma®, que, segundo a Circular N.º 166/CD/550.20.001 de 7 de dezembro de 2018, tiveram de ser devolvidos.

Grande parte do procedimento de devolução é efetuado no *Sifarma2000*. Deve ser colocado o produto, a quantidade, assim como o motivo da sua devolução. Posteriormente, é emitida uma nota de devolução em triplicado, sendo carimbadas pela farmácia e assinadas pelo operador que procedeu à operação. O produto e a nota de devolução são colocados num caixote da distribuidora, e levados para o armazém. Na Farmácia Macieira de Sarnes, a grande maioria das devoluções são efetuadas através da Alliance. Quando o fornecedor aceita o motivo de devolução faz o reembolso na forma de nota de crédito podendo também efetuar a troca de produtos, ou caso recuse, o produto é enviado novamente à Farmácia.

2.7.5 Armazenamento

O armazenamento dos medicamentos deve garantir todas as condições para a correta conservação destes, assim como de outros produtos de saúde, nomeadamente, iluminação, temperatura e humidade para que a qualidade dos mesmos esteja assegurada. Adicionalmente, uma boa organização no armazenamento, facilita em muito a venda destes pois torna mais rápida a procura dos produtos aquando da sua dispensa.

Na Farmácia Macieira de Sarnes, como referido anteriormente, grande parte do armazenamento é feito no armário de gavetas deslizantes. Este armazenamento é feito por ordem alfabética. Este armário está dividido em diferentes “secções”: MSRM’s, genéricos, produtos oftálmicos, preparações semi-sólidas (cremes, pomadas e pastas), produtos de protocolo (tiras diabetes e lancetas), produtos vaginais, xaropes, efervescentes e loções. Todo o excedente de stocks que não fosse possível armazenar neste armário de gavetas, era então posto numa prateleira de um armário na sala de encomendas sem organização em especial. Este último deve-se ao facto de que os stocks nesta farmácia são baixos, logo é pouco frequente existir uma quantidade considerável de excedentes.

De referir que, independentemente do medicamento ou produto, o armazenamento segue a regra do *First-Expire, First-Out (FEFO)*, de forma a que as devoluções devido à expiração dos prazos de validade sejam evitadas ao máximo.

2.7.6 Controlo de Temperatura e Humidade

Como referido anteriormente, é necessário garantir condições de conservação ideais de forma a assegurar a manutenção da qualidade dos produtos vendidos. Para isto, a Farmácia Macieira de Sarnes dispõe de 2 termohigrómetros, um localizado dentro do frigorífico, e um segundo que roda semanalmente entre a zona de atendimento, o laboratório e o *back-office* onde estão armazenados os excedentes. Estes são semanalmente introduzidos num leitor apropriado, podendo então no computador verificar em software apropriado, se as oscilações verificadas durante esse tempo não ultrapassaram os limites mínimos e máximos requeridos. Todos os resultados obtidos são então impressos, carimbados, datados e rubricados, sendo posteriormente arquivados num dossier. A temperatura e humidade fora do frigorífico devem estar abaixo dos 25°C e 55%, respetivamente. Dentro do frigorífico é necessário garantir uma temperatura abaixo dos 8°C e níveis de humidade um pouco mais elevados.

2.7.7 Controlo de Prazos de Validade e Stocks

O controlo de prazos de validade é uma tarefa de extrema importância numa farmácia comunitária. Uma das tarefas executadas com este fim, é a verificação do prazo de validade de todas as embalagens aquando da sua receção. O sistema mostrará sempre o prazo de validade mais baixo de todas as caixas do produto em questão, e este deverá ser alterado no sistema sempre que uma embalagem nova com validade inferior seja rececionada. Outra tarefa também executada, é a criação de uma listagem no fim de cada mês no *Sifarma2000*, com todos os produtos em stock com prazo de validade a expirar 3 meses após a criação desta listagem. O sistema cria uma listagem e todos os produtos incluídos são “postos de lado”, numa prateleira identificada com a etiqueta “Prazos”, excetuando os que se encontram na zona de atendimento que continuam no mesmo local, referenciando na folha de listagem onde se encontram. Ao fim de um mês desta tarefa ser executada, os produtos que restarem são devolvidos segundo procedimento previamente descrito. Assim os produtos são devolvidos quando restarem 2 meses ao seu prazo de validade.

2.8 Dispensa de Medicamentos

A dispensa de medicamentos, em farmácia comunitária, consiste na tarefa mais importante para garantir o seu funcionamento e sustentabilidade. É aqui onde o Farmacêutico exerce grande parte da sua ação. É neste processo onde se aconselham os utentes, vendem produtos

adequados aos problemas que os utentes nos apresentam, são verificadas as prescrições médicas, e dispensados medicamentos essenciais ao tratamento e sobrevivência dos utentes.

Os medicamentos, como já referido anteriormente, podem ser divididos em medicamentos sujeitos a receita médica (MSRM's), e não sujeitos a receita médica (MNSRM's), estando de acordo com o ponto 1 do artigo 113 ° do Decreto-Lei nº 176/2006, de 30 de agosto.

2.8.1 Medicamentos Sujeitos a Receita Médica

Para que um medicamento seja classificado como MSRM, deve constituir direta ou indiretamente, um risco para a saúde do seu utilizador quando utilizado sem acompanhamento médico, com frequência e em quantidades diferentes daquelas a que se destinam, quando possuem substância cuja atividade ou reações adversas ainda são pouco estudadas ou quando se administram por via parentérica.

Dentro deste grupo, podemos encontrar três tipos diferentes de medicamentos: medicamentos de receita médica renovável (destinadas a patologias ou tratamentos prolongados), medicamentos de receita médica especial (estupefacientes/psicotrópicos, ou medicamentos com possibilidade de uso para fins ilegais), e medicamentos de receita médica restrita (utilização reservada a meios especializados, como o os medicamentos de uso exclusivo hospitalar).

2.8.1.1 Receituário

Uma das tarefas mais frequentes na dispensa de MSRM's, é a verificação de receitas. Existem três tipos de receitas: as eletrónicas materializadas, eletrónicas desmaterializadas e as manuais. Estas últimas só são usadas em caso de falência informática, inadaptação do prescriptor, prescrição no domicílio, ou em outros casos até um limite de 40 prescrições por mês, segundo o artigo 8º da Portaria nº 224/2015, de 27 de julho.

Independentemente do tipo de receita, esta deve conter parâmetros pré-definidos nomeadamente:

- Número da receita;
- Local de prescrição ou respetivo código;
- Identificação do médico prescriptor;
- Nome e número nacional do utente;
- Entidade financeira responsável pelo pagamento da comparticipação da receita e se se aplicável referência ao regime de comparticipações especiais;
- Identificação do medicamento através da Denominação Comum Internacional (DCI) ou denominação comercial do medicamento, dosagem, forma farmacêutica, dimensão da

embalagem e número de embalagens, Código Nacional para a Prescrição Eletrónica de Medicamentos (CNPEM) e justificações técnicas caso seja aplicável;

- Data de prescrição;
- Assinatura do médico prescriptor.

No caso de receitas eletrónicas materializadas ou desmaterializadas, basta a introdução dos códigos no sistema, e é-nos apresentada toda a informação necessária de imediato de forma a facilitar a validação desta pelo Farmacêutico. A diferença entre os dois tipos de receitas eletrónicas reside no meio em que elas nos chegam às mãos. Materializadas por norma são prescrições que vêm em formato de papel, enquanto que as desmaterializadas são apresentadas ao farmacêutico através de uma SMS. No entanto, no caso das manuais, é necessário fazer uma verificação se todos os parâmetros enunciados anteriormente estão presentes, assim como garantir que a prescrição não está fora do prazo (prescrições manuais têm usualmente 1 mês de validade, podendo ser de 6 meses em alguns casos), e que o número de unidades máximo está cumprido (máximo de 2 unidades por linha e 4 unidades por receita manual) [105].

2.8.1.2 Planos de Participação

Planos de participação consistem na prática, nas percentagens do custo do medicamento que o Estado paga ao utente. Esta depende do escalão em que o utente se encontra. No final, todo este processo resulta num custo reduzido ao utente pela compra dos medicamentos, em que a participação é posteriormente paga à farmácia. No caso de receitas eletrónicas, todo o processo da participação é efetuado automaticamente, no entanto, no caso de receitas manuais, é necessário a verificação de certos parâmetros. Se na receita, unicamente o nº de utente estiver indicado, este utente é incluído no plano geral do SNS, que inclui a grande maioria da população portuguesa. No caso de a seguir a este número existir, normalmente, um R, o utente é incluído no grupo dos pensionistas, que têm direito a uma percentagem de participação mais elevada. Estes são os casos mais gerais, no entanto, tive contacto com planos de participação especiais para utentes que trabalharam na Caixa Geral de Depósitos por exemplo. Certos utentes com doenças crónicas como a psoríase ou lúpus, se for referenciado na receita a Portaria ou Despacho adequado, têm direito a um desconto mais elevado na sua medicação direcionada para estas patologias. Tive contacto, durante o meu estágio, com utentes que eram portadores de artrite reumatoide, assim como doentes com psoríase, e onde a Portaria nº 48/2016 de 22 de março vinham devidamente indicadas. Neste último caso, efetuei a venda do Daivobet[®] com o plano adequado a esta patologia, e com a Portaria devidamente referenciada na receita manual. Só desta forma poderá o utente ser beneficiário destes planos especiais, e é obrigação do farmacêutico de fazer esta verificação sempre que uma receita manual deste tipo lhe chega às mãos.

2.8.2 Medicamentos Não Sujeitos a Receita Médica

Outro grande grupo de produtos dispensados pelo Farmacêutico em Farmácia Comunitária, consiste nos MNSRM's. Estes consistem em medicamentos que, por aconselhamento farmacêutico, ou até iniciativa do próprio utente, podem ser adquiridos sem prescrição médica. É de referir que estes produtos não beneficiam de algum tipo de comparticipação. É neste grande grupo em que o Farmacêutico exerce maior ação e tem maior poder de decisão. São produtos que, por norma, são pedidos pelos utentes, ou aconselhados pelo Farmacêutico segundo queixas que este lhe apresente. O dia-a-dia de uma Farmácia consiste em utentes que apresentam queixas variadíssimas, e o Farmacêutico, com o leque de medicamento deste grupo que lhe estão disponíveis, apresenta uma solução para solucionar os problemas apresentados.

É nesta secção que surge um tema muito presente na prática farmacêutica atual, a automedicação. A automedicação caracteriza-se pela prática de ingestão de substâncias medicamentosas sem a devida prescrição ou acompanhamento por parte de um profissional devidamente qualificado [107]. É então, no ato da venda destes medicamentos, que o Farmacêutico pode atuar, aconselhando devidamente o utente das situações em que o uso do medicamento em questão é pertinente, e principais precauções a ter. São passíveis deste tipo de aconselhamento patologias como a constipação, gripe, alergias sazonais, azia, entre outros. Foi com estas que maior contacto tive no atendimento durante o meu estágio. Especialmente durante o mês de dezembro, vários utentes com constipações e gripes foram surgindo. O meu papel foi sempre questionar o utente sobre os sintomas que teria, nomeadamente congestão nasal ou o “pingo”, dores de cabeça e/ou de corpo, tosse com ou sem expetoração e febre. De seguida, e de acordo com a informação que me era disponibilizada, fazia o aconselhamento de medicamentos como o Nasex® para a congestão nasal, Ben-u-ron® para sintomas relacionados com a dor, Bisolvon® ou Bisoltussin® dependendo do tipo de tosse, entre outros. Foi também ao balcão, neste tipo de aconselhamento, que constatei que grande parte da população ainda confia imenso no Farmacêutico, e o nosso papel é ainda muito importante na saúde da população em geral.

2.8.3 Estupefacientes e Psicotrópicos

Esta secção, foca-se em duas classes de medicamentos mais restritos e mais controlados. São estes os estupefacientes e psicotrópicos, e estão incluídos neste grupo, por exemplo, os opióides, usados no tratamento de dor crónica. O grande controlo destes medicamentos reside em grande parte, no seu efeito adictivo, que as torna de grande risco para uso ilícito. Quando da dispensa destes medicamentos, independentemente do tipo de receita apresentada, é necessário o registo informático das informações do utente ou o seu representante, com nome completo, data de nascimento, número e validade de bilhete de identidade/cartão de cidadão, e morada completa. No ato da venda destes grupos de medicamentos, abre uma janela no *Sifarma2000* que requer o preenchimento destes dados enunciados, e a operação só poderá

prossequir se todos os dados estiverem preenchidos. No final dois talões são imprimidos, onde está o registo de saída dos medicamentos em questão, e estes são posteriormente arquivados num dossier durante um mínimo de 3 anos. Deve ainda ser feito um envio mensal ao INFARMED das saídas desse mesmo mês, assim como anualmente deve ser efetuado o envio dos mapas de balanço. Durante o estágio, realizei a dispensa deste tipo de medicamentos, nomeadamente o Palexia® em doentes com artrite reumatoide, ou buprenorfina em utentes em tratamento de remissão de adicção.

2.8.4 Dispensa de Outros Produtos Farmacêuticos

Além dos MSRM's e MNSRM's, a farmácia é um estabelecimento onde outros tipos de produtos são também vendidos. Entre estes, na Farmácia Macieira de Sarnes, existem produtos de cosmética, produtos de higiene e limpeza, medicamentos de uso veterinário, suplementos alimentares, medicamentos à base de plantas, dispositivos médicos e produtos de alimentação infantil.

2.8.4.1 Medicamentos de Uso Veterinário

Medicamentos de uso veterinário são “todas as substâncias ou associação de substâncias, apresentadas como possuindo propriedades curativas ou preventivas de doenças em animais ou dos seus sintomas, ou que possa ser utilizada ou administrada no animal com vista a estabelecer um diagnóstico médico-veterinário ou, exercendo uma ação farmacológica, imunológica ou metabólica, a restaurar, corrigir ou modificar funções fisiológicas”. Estes medicamentos estão não ao cargo do INFARMED, mas ao da Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV) que regula o mercado deste.

Na Farmácia Macieira de Sarnes, existe uma pequena secção direcionada para este tipo de produtos. Devido à sua localização, a venda destes medicamentos é feita quase diariamente, desde anticoncepcionais a desparasitantes, sendo estes os mais relevantes e comumente vendidos. Durante o meu estágio, efetuei a venda de alguns produtos deste tipo. Numa destas situações, uma utente pediu um desparasitante oral para dois cães de 40kg, tendo eu então aconselhado um destes produtos que continha praziquantel, com dose apropriada ao peso dos cães em questão. Tive também algumas outras situações, onde efetuei a venda de desparasitantes em forma de pipeta, informando a pessoa da zona de aplicação e a necessidade em não dar banho ao animal nas 48h anteriores e posteriores à aplicação.

2.8.4.2 Medicamentos à Base de Plantas

Como o nome indica, os produtos incluídos neste grupo são medicamentos produzidos à base de plantas. Apesar de já há muitos anos se utilizarem as plantas medicinais, a exigência ao

nível de qualidade, segurança e eficácia para a preparação de medicamentos à base de plantas, não difere dos

outros medicamentos, sendo também o INFARMED a entidade responsável pela avaliação e autorização dos pedidos de registo destes medicamentos.

Durante o meu estágio tive contacto, com vários produtos deste tipo. Um dos que mais frequentemente vendi, foi o Valdispert®, usado como ansiolítico/hipnótico ligeiro.

2.8.4.3 Suplementos Alimentares

Suplementos alimentares, são na sua grande maioria, produtos que podem complementar a falta de certos nutrientes na alimentação, não devendo estes, de forma alguma, substituir uma alimentação completa e equilibrada. São estas fontes de vitaminas, nutrientes e minerais, podendo também ter plantas na sua constituição. Estão, assim como os medicamentos de uso veterinário, ao cargo da DGAV [108].

Durante o meu estágio tive imenso contacto com suplementos, não só devido ao facto de existir uma grande variabilidade no mercado, mas também porque a suplementação é, hoje em dia, muito usada no dia a dia de uma percentagem considerável da população. Marcas como Viterra®, Centrum®, Bioactivo® foram suplementos que vendi durante o estágio em situações de deficiente alimentação do utente. Noutros casos, foi muito frequente a venda de suplementos de glucosamina em pessoas com problemas nas articulações.

Uma das preocupações que o farmacêutico deve sempre ter com os suplementos, é verificar a sua composição e assegurar que nenhum dos seus componentes seja prejudicial, ou interaja com medicação que a pessoa se encontre a tomar.

2.8.4.4 Produtos de Higiene e Cosmética

Um produto cosmético é qualquer substância destinada a ser posta em contacto com as partes externas do corpo humano ou com os dentes e as mucosas bucais, com o objetivo de limpar, perfumar, modificar o aspeto, proteger, manter em bom estado ou corrigir os odores corporais. Quando falamos em cosméticos, falamos também em produtos de higiene corporal (sabonetes, geles de banho, champôs, desodorizantes, pastas dentífricas) e produtos de beleza (tintas, vernizes e maquilhagem).

Devido à sua localização, esta é uma secção da Farmácia Macieira de Sarnes com pouca saída, no entanto, está munida com uma quantidade considerável de produtos de marcas como Uriage®, Bioderma®, Eucerin®, etc. Apesar deste facto, e com a ajuda da minha orientadora, visto que a minha formação académica nesta área é muito lacunosa, tive contacto com algumas situações de aconselhamento cosmético. Nomeadamente o caso de uma utente com uma reação

aparentemente alérgica a um dos produtos que usava no tratamento da acne. Tive também contacto com um caso de aconselhamento de produtos para a acne num adolescente, onde foi aconselhado à utente o uso de um gel de limpeza assim como um creme hidratante da linha Uriage®, tendo cuidado em perguntar à utente o tipo de pele de forma aos cremes aconselhados serem apropriados e não causarem desconforto ou irritação após aplicação.

Ainda neste grupo, existe também o grupo de produtos de higiene oral. Devido à população mais envelhecida da freguesia onde se encontra a farmácia, um dos produtos mais vendidos nesta é o Corega®, fixador de prótese dentária. Pastas dentífricas como a Paradontax® e geles gengivais orais como o Elugel®, foram também produtos com os quais tive contacto.

Quanto aos produtos de higiene, a existência de uma pequena secção dentro da Farmácia Macieira de Sarnes para higiene íntima é também muito importante e relevante, pois estes produtos, especialmente numa população mais envelhecida, são requisitados com regularidade.

2.8.4.5 Dispositivos Médicos

Os dispositivos médicos encontram-se divididos em quatro classes: classe I (baixo risco), classe IIa (baixo médio risco), classe IIb (alto médio risco) e classe III (alto risco). A classe de risco é determinada tendo em conta a duração do contacto com o corpo humano (temporário, curto ou longo prazo); o grau de invasibilidade do corpo humano (invasivo, não invasivo); a anatomia afetada pela sua utilização (cérebro, coração, membros inferiores, etc.) e riscos associados à conceção técnica e fabrico [109, 110].

A Farmácia Macieira de Sarnes possui vários dispositivos médicos, dos quais tive a oportunidade de aconselhar durante o meu estágio, nomeadamente material de penso, seringas e fraldas. Um caso mais especial com qual tive contacto direto, foi a venda de um protetor e almofada para mamilos assim como um creme hidratante, PureLan®, numa mulher que amamentava. Apesar da existência de material ortopédico também, este é um stock quase sem saídas, logo o meu contacto com estes foi mínimo.

2.8.4.6 Produtos de Alimentação Especial

O leite materno é um alimento vivo, completo e natural, recomendado em exclusivo para a alimentação do lactente nos primeiros 6 meses de vida, e em conjunto com a introdução dos alimentos sólidos após os 6 meses de vida [111]. Quando este não está possibilitado, a farmácia pode sugerir alternativas, não só nestes casos, mas também em casos de deficiente alimentação nutritiva do bebé. É aqui que entram este grupo de produtos, nomeadamente os leites em pó. Estes estão divididos em diferentes classes numéricas, de forma a conferir uma alimentação completa ao bebé que as usa. Os números visíveis nas embalagens destes, indicam normalmente a idade que o bebé deve ter para poder usar o tipo de leite em questão. Por exemplo, o leite

1 da Nestlé NAN®, corresponde à idade dos 0 aos 6 meses [112]. Existem também leites direcionados a evitar a regurgitação, problemas intestinais, alergias e intolerâncias [112].

Na Farmácia Macieira de Sarnes, a marca mais usada é a referida anteriormente, Nestlé NAN®, e em casos esporádicos, efetuei a venda destes, tendo sempre em atenção, como referido anteriormente, à idade do bebé, assim como questionar sobre intolerâncias e/ou alergias que poderiam estar presentes.

2.9 Medicamentos Manipulados

A manipulação medicamentosa, permite, em alguns casos, a administração de certas substâncias ativas em formulações não disponíveis no mercado, assim como em quantidades diferentes das disponíveis. A preparação destes, sejam estas de fórmulas magistrais ou oficiais, estão nas competências de uma farmácia, comunitária ou hospitalar. [113]

Com uma fórmula magistral, é preparado um medicamento segundo prescrição médica, e onde é indicada por norma a composição, quantidades e o doente à qual este se destina. Uma fórmula oficial, já diz respeito a preparações claramente descritas na FP ou no FGP, de forma a serem preparados e dispensados ao utente [113]. No que diz respeito à prescrição de medicamentos manipulados, é importante salientar que as mesmas devem indicar de forma clara e inquestionável que se trata de um medicamento manipulado. Para além de ser referida a palavra “*manipulado*”, pode ainda aparecer escrita a sigla f.s.a (faça segundo a arte).

Na Farmácia Macieira de Sarnes, a preparação de medicamentos manipulados é uma prática frequente, na sua grande maioria, de fórmulas magistrais. Um dos meios de informação muito úteis quando existem dúvidas é o Centro de Informação de Medicamentos de Preparação Individualizada (CIMPI) [114]. No caso de existência de incompatibilidades entre substâncias, ou dúvidas sobre como preparar algum tipo de medicamento manipulado, o CIMPI é muito útil. Não tive contacto direto com este durante o estágio, no entanto, num dossier com arquivo, foram-me mostradas várias interações entre a farmácia e o CIMPI neste tipo de casos, nomeadamente um em que havia impossibilidade de incorporação da substância ativa no composto descrito na fórmula magistral, e após troca de mensagens com ambos o CIMPI e o médico prescritor, foram feitas alterações de forma a que o medicamento fosse devidamente preparado. Durante o meu estágio tive oportunidade de observar e auxiliar a preparação de vários manipulados, nomeadamente, mais recentemente, 400g de um creme gordo de 5% de permetrina. Depois de equipado com bata apropriada, máscara e luvas, foi pesada a quantidade necessária de permetrina em balança analítica, e de seguida adicionado o creme gordo (ATL® creme gordo) progressivamente, até atingir o peso de 400g. De seguida, com o auxílio de um “*unguator*” foi homogeneizado e melhor incorporada a permetrina no creme gordo. Todo este processo foi efetuado no recipiente final, tendo no fim ficado preparado um creme de cor amarelada e homogéneo. No final foi necessário o preenchimento da ficha de preparação, assim como nas folhas correspondentes às matérias-primas utilizadas, incluir a informação da

quantidade usada e a restante em stock. No laboratório existe um dossier com todos os registos de matérias-primas existentes em stock assim como as usadas anteriormente, ou das quais a validade expirou. Tem também arquivado neste dossier todas as fichas de preparação de todos os manipulados preparados na Farmácia Macieira de Sarnes. Após o medicamento manipulado estar finalizado, foi então necessário o cálculo do preço de venda, de acordo com a legislação em vigor segundo a Portaria n.º 769/2004, de 1 de julho. Posteriormente foi então rotulado e acompanhado do folheto informativo estando assim pronto para ser dispensado.

2.10 Serviços prestados na farmácia

2.10.1. Check Saúde

A Farmácia Macieira de Sarnes, como a grande maioria das farmácias comunitárias nos dias de hoje, dispõe de serviços de deteção dos níveis de glicemia, do colesterol total, triglicéridos, pressão arterial, e valores antropométricos como altura, peso e IMC. Como referido anteriormente, estes últimos são feitos numa máquina na zona de atendimento que o utente pode usar autonomamente. A pressão arterial pode ser medida nesta mesma máquina, ou numa máquina de medição de pressão arterial no gabinete de boas práticas. É neste gabinete que é também feita a medição da glicemia capilar, com um dispositivo apropriado, assim como o colesterol total e triglicéridos, feitos num outro aparelho.

Realizei estas medições várias vezes durante o meu estágio, tendo sempre o cuidado, de nos casos da medição de glicemia, colesterol ou triglicéridos questionar à pessoa se se encontrava em jejum, ou tinha comido algo previamente, e se sim, há quanto tempo. Adicionalmente questionava também a utente por valores anteriores para ter uma referência dos valores normais da pessoa que tinha à frente. Após as medições avaliava os valores comparando-os com os de referência. No caso da glicemia capilar, os valores devem ser entre 70 a 100mg/dl em jejum, e inferiores a 140 mg/dl pós-prandial. No caso do colesterol total deve ser inferior a 190 mg/dl em jejum, assim como os triglicéridos inferiores a 150 mg/dl em jejum igualmente. Após esta comparação, informava a pessoa do resultado, fazendo um aconselhamento, se necessário, da necessidade de uma alimentação equilibrada, exercício físico regular e evitar o consumo de sal, tabaco e álcool. Entregava também um folheto com todas estas informações de forma a reforçar este aconselhamento.

No caso da medição de pressão arterial, questionava sempre o utente sobre o consumo de alimentos, álcool ou tabaco previamente à medição, assim como se tinha efetuado exercício físico. Por norma pedia ao utente para descansar numa cadeira na zona de atendimento durante aproximadamente 5 minutos e depois efetuava a medição. Mais uma vez é necessária a comparação com os valores de referência, de forma a estabelecer um diagnóstico (Anexo III) e fazer o aconselhamento necessário. Durante o estágio tive um caso de uma senhora que veio efetuar a medição de rotina após a época natalícia, e a sua tensão arterial rondava os 160/100 mmHg, mais alta do que os valores normais, visto que a utente era polimedicada e tinha

problemas de insuficiência cardíaca. Aconselhei-a a reduzir o sal na sua alimentação, visto que tinha referido ter consumido quantidades mais altas durante a época natalícia, assim como a, nos dias seguintes fazer uma dieta mais restrita e evitar a toma do café, que me disse era sua rotina. Indiquei-lhe para voltar a fazer a medição na manhã seguinte, visto que a anterior não tinha sido feita em jejum, e os valores foram concordantes. Reforcei o aconselhamento feito no dia anterior. Uma semana passada, a senhora volta para fazer novamente a medição, apresentando valores bem inferiores, rondando os 135/90 mmHg. No entanto, durante esta medição, a utente informou-me que tinha começado a tomar chá verde pois lhe tinham dito que ajuda a baixar a tensão. Sendo que o chá verde contém uma percentagem considerável de cafeína, faz exatamente o contrário, portanto, informei-a que deveria imediatamente cessar a toma desse chá pois poderia ter efeitos muito negativos na sua tensão arterial e saúde.

Num local onde a população é mais envelhecida, este tipo de serviços prestados pela farmácia tornam-se imensamente importantes no rastreio e diagnóstico de patologias deste foro, sendo o papel do Farmacêutico fulcral nestas situações.

2.10.2. Administração de Vacinas e de injetáveis

A administração de vacinas não incluídas no Plano Nacional de Vacinação (PNV) assim como se medicamentos injetáveis é também um dos serviços prestados na farmácia. A grande maioria deste serviço, especialmente na época em que o meu estágio decorreu, centrou-se na administração de vacinas da gripe e pneumonia. Assisti a algumas destas administrações, com autorização do utente, durante este período.

2.11. Valormed

A Valormed, criada em 1999, é uma sociedade sem fins lucrativos que tem a responsabilidade da gestão de resíduos de embalagens vazias e medicamentos fora de uso [115]. Cabe ao Farmacêutico sensibilizar os utentes para que as embalagens após o uso dos medicamentos, ou quando os prazos de validade expiram, devem ser depositadas nestes contentores. A Farmácia Macieira de Sarnes disponibiliza estes contentores, tendo um destes exatamente à entrada da farmácia.

Durante o estágio pude constatar que muitos dos utentes habituais da farmácia já estão sensibilizados para isto, e trazem estas embalagens à farmácia. A Farmácia Macieira de Sarnes recebe ainda regularmente, caixotes com embalagens de medicamento usados de um hospital veterinário da zona. Assim que o contentor se encontra cheio, é fechado e é inserido no *Sifarma2000* o seu lote e nº de série de forma a alertar a entidade para proceder à sua recolha. O recibo desta ação é rubricado e anexado ao contentor.

2.12. Cartão Farmácias Portuguesas

A Farmácia Macieira de Sarnes encontra-se inserida no grupo das Farmácias Portuguesas da ANF, e é consequentemente aderente do Cartão Saúde. A grande maioria dos utentes desta farmácia são aderentes deste cartão, tendo acesso a promoções especiais em produtos de venda livre, assim como acumulação de pontos sempre que efetuam uma compra numa farmácia aderente. Estes pontos podem ser trocados por produtos assim como vales de desconto [116].

Apesar de pelo que observei, e pelo que constatei após o estágio, na prática este cartão não traz grandes lucros à farmácia, no entanto fideliza os utentes a esta. É então esta uma ferramenta útil que garante a sustentabilidade desta farmácia e de muitas outras aderentes.

2.13. Faturação e Contabilidade

2.13.1 Fecho de Caixa

Na Farmácia Macieira de Sarnes, o fecho de caixa é uma das tarefas que o diretor técnico desta farmácia executa. Não há nenhum protocolo seguido, no final do dia o diretor técnico verifica o total de vendas do dia no *Sifarma2000*, retirando de seguida todas as notas superiores a 10€ das duas caixas, deixando sempre na caixa notas de 10€ e 5€ assim como todas as moedas suficientes para o dia seguinte. O terminal multibanco é fechado às quartas-feiras e aos sábados. É de referir que após todas as vendas com o uso deste terminal, o utilizador deve guardar uma cópia do talão numa gaveta do balcão, de forma a que se possam confirmar todas as vendas efetuadas e se coincidem com o valor após o fecho do terminal multibanco.

2.13.2 Conferência de Receituário e Faturação

Como referido na secção do receituário, aquando da dispensa dos medicamentos, o Farmacêutico deve sempre conferir todos os requisitos necessários na receita apresentada. Esta tarefa é essencial no caso das receitas manuais. Após efetuar a venda, o funcionário que a efetuou deve nas costas desta assinar com rubrica e data, carimbando de seguida, guardando-as numa gaveta no balcão de atendimento. Estas são verificadas uma segunda vez pela farmacêutica substituta posteriormente.

Assim, para que a farmácia possa receber o valor das participações efetuadas é necessário realizar devidamente o processamento do receituário. Deste modo, o tratamento das receitas é diferente consoante o tipo de receita. O SNS é sem dúvida a entidade que maior relevância tem na faturação da farmácia. Contudo, existem outras que por acordos com a ANF pagam posteriormente o valor referente à participação. Cada entidade, tomando como exemplo o

SNS, pode ser subdividida em várias sub-entidades, fazendo com que os descontos possam ser diferentes como descrito anteriormente.

Consoante o tipo de receitas, o tipo de procedimento a ter é diferente. No caso **de receitas manuais e eletrónicas em papel**, os passos a ter incluem os seguintes pontos:

- Aquando do atendimento, o programa *Sifarma2000* emite um código específico para cada receita de acordo com a entidade, tendo em conta também o plano de comparticipação. As receitas são conferidas para se certificar que estão conformes e depois através desta numeração são ordenadas em lotes. Cada lote tem um total de trinta receitas, exceto o último que poderá ter menos, integrando as receitas remanescentes. Cada um destes é acompanhado pelo verbete de identificação de lote que o identifica. Como poderão existir mais do que um lote, este conjunto de lotes por organismo, é acompanhado pela Relação Resumo de Lotes. E por fim, a fatura que será o documento final e que indica os valores a pagar pela entidade.
- As receitas referentes ao SNS são enviadas ao Centro de Conferência de Faturas (CCF), acompanhadas com uma guia de faturas.
- As receitas referentes a outras entidades são enviadas para a ANF acompanhadas de um documento resumo “Documento de entrega na ANF”.

No que respeita ao caso das **receitas sem papel**, o procedimento tem em conta os passos apresentados:

- As receitas são conferidas no ato da dispensa e constituem apenas um lote com todas as receitas, sendo que o valor aparecerá na respetiva fatura à entidade.
- É importante salientar que todas as faturas são também emitidas simultaneamente por meios eletrónicos.

No final, a faturação consiste num processo demoroso de fecho dos lotes no *Sifarma2000*, assim como tirar as faturas relativas a todos os organismos participantes de prescrições dispensadas na farmácia.

2.13.3 Receituário devolvido

Na eventualidade do CCF detetarem alguma irregularidade será remetido à farmácia o documento relativo a essas retificações com a justificação, bem como as receitas erradas, que a farmácia poderá voltar a faturar no mês seguinte se o erro for, entretanto, corrigido. A farmácia terá de emitir uma nota de crédito no valor do receituário devolvido. Nos casos em que o erro apurado seja inferior a cinquenta cêntimos por receita, estas não serão devolvidas à farmácia.

Se houver a possibilidade da correção dos documentos devolvidos, estes são incluídos nos lotes do mês seguinte, para nova conferência. A farmácia neste caso, terá de enviar uma nota de

crédito ou débito para retificar a fatura a corrigir. Se o erro não for passível de ser corrigido, a farmácia fica responsável pelos encargos não cobertos pela comparticipação.

2.14. Formações

As formações, durante o percurso académico, e a carreira profissional, são ferramentas muito úteis ao conhecimento e à prática farmacêutica. Não só para tentar sempre melhorar o aconselhamento dado aos utentes, mas também para estarmos sempre atualizados com toda a informação que surge ao longo do tempo. Neste sentido, frequentei a formação “Sabia que o coração tem um limite?” organizada pela distribuidora COOPROFAR em associação com a Novartis®. Frequentei ainda uma outra formação organizada pela GSK® denominada “Futuro da Saúde Respiratória em Portugal: o papel da Farmácia”.

2.15. Conclusão

No fim deste estágio, que passou bem mais rápido do que pensei, sinto mais próximo o momento em que me tornarei num Farmacêutico. Foi com certeza uma experiência enriquecedora e mostrou-me uma vertente desta profissão que nunca pensei ser tão estimulante e atrativa. Posso dizer que ao fim destes 4 meses a ideia que tinha pré-concebida de farmácia comunitária foi apagada por completo e substituída por algo muito mais aliciante.

É uma das vertentes da profissão farmacêutica mais desafiante e exaustiva, assim como uma das mais importantes numa sociedade cada vez mais informada, mas a necessitar de alguém que os guie no sentido correto. A confiança depositada em nós pelo utente é também enorme, e não deve ser desperdiçada. A equipa da Farmácia Macieira de Sarnes não deixa nada a desejar neste aspeto, sendo sempre extremamente profissional, e transmitindo-me todos os valores essenciais à prática de um Farmacêutico comunitário

Além disso, um dos fatores mais importantes na valorização deste estágio, foi a disponibilidade e todo o conhecimento para transmitir que a Dr.^a Anabela, minha orientadora de estágio, teve durante todos os 4 meses. Devo um grande agradecimento a toda a equipa pelo tempo perdido e todo o conhecimento me transmitido, e um muito obrigado à Dr.^a Anabela que esteve sempre disponível para responder a todas as questões que surgiram

3. Bibliografia

1. Gomes, T.; Khuu, W.; Martins, D.; Tadrous, M.; Mamdani, M.M.; Paterson, J.M.; Juurlink, D.N. Contributions of prescribed and non-prescribed opioids to opioid related deaths: Population based cohort study in Ontario, Canada. *BMJ* **2018**, *362*, k3207.
2. Sites, B.D.; Beach, M.L.; Davis, M.A. Increases in the use of prescription opioid analgesics and the lack of improvement in disability metrics among users. *Reg. Anesth. Pain Med.* **2014**, *39*, 6-12.
3. Centre for Disease Control and Prevention U.S. Opioid Prescribing Rate Maps Available online: <https://www.cdc.gov/drugoverdose/maps/rxrate-maps.html> (accessed on Oct 20, 2018).
4. Hamunen, K.; Paakkari, P.; Kalso, E. Trends in opioid consumption in the Nordic countries 2002-2006. *Eur. J. Pain* **2009**, *13*, 954-962.
5. Dowell, D.; Haegerich, T.; Chou, R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain – United States, 2016 Morbidity and Mortality Weekly Report. *JAMA* **2016**, *315*, 1624-1645.
6. Nicol, A.L.; Hurley, R.W.; Benzon, H.T. Alternatives to Opioids in the Pharmacologic Management of Chronic Pain Syndromes: A Narrative Review of Randomized, Controlled, and Blinded Clinical Trials. *Anesth. Analg.* **2017**, *125*, 1682-1703.
7. Griffiths, S.K.; Campbell, J.P. Placental structure, function and drug transfer. *Contin. Educ. Anaesthesia, Crit. Care Pain* **2015**, *15*, 84-89.
8. Patrick, S.W.; Dudley, J.; Martin, P.R.; Harrell, F.E.; Warren, M.D.; Hartmann, K.E.; Ely, E.W.; Grijalva, C.G.; Cooper, W.O. Prescription Opioid Epidemic and Infant Outcomes. *Pediatrics* **2015**, *135*, 842-850.
9. Desai, R.J.; Huybrechts, K.F.; Hernandez-Diaz, S.; Mogun, H.; Paterno, E.; Kaltenbach, K.; Kerzner, L.S.; Bateman, B.T. Exposure to prescription opioid analgesics in utero and risk of neonatal abstinence syndrome: population based cohort study. *BMJ* **2015**, *350*, h2102.
10. Jones, H.E.; Finnegan, L.P.; Kaltenbach, K. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence in pregnancy. *Drugs* **2012**, *72*, 747-757.
11. Kayemba-Kay's, S.; Laclede, J.P. Buprenorphine withdrawal syndrome in newborns: a report of 13 cases. *Addiction* **2003**, *98*, 1599-1604.
12. Zelson, C.; Lee, S.J.; Casalino, M. Neonatal Narcotic Addiction. *N. Engl. J. Med.* **1973**, *289*, 1216-1220. 13. Regan, J.; Chambers, F.; Gorman, W.; MacSullivan, R. Neonatal abstinence syndrome due to prolonged administration of fentanyl in pregnancy. *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* **2000**, *107*, 570-572.

14. Van Leeuwen, G.; Guthrie, R.; Stange, F. Narcotic Withdrawal Reaction in a Newborn Infant Due to Codeine. *Pediatrics* **1965**, *36*, 635-636.
15. K., K.; J., C. Neonatal abstinence syndrome due to codeine. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **1997**, *76*, F59-F60.
16. Nezvalová-Henriksen, K.; Spigset, O.; Nordeng, H. Effects of codeine on pregnancy outcome: results from a large population-based cohort study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2011**, *67*, 1253-1261.
17. Koren, G.; Cairns, J.; Chitayat, D.; Gaedigk, A.; Leeder, S.J. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* **2006**, *368*, 704.
18. Quiding, H.; Olsson, G.L.; Boreus, L.O.; Bondesson, U. Infants and young children metabolise codeine to morphine. A study after single and repeated rectal administration. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1992**, *33*, 45-49.
19. Namboodiri, V.; George, S.; Boulay, S.; Fair, M. Pregnant heroin addict: what about the baby? *BMJ Case Rep.* **2010**, *2010*, bcr09.2009.2246.
20. Davidson, L.; Rawat, M.; Stojanovski, S.; Chandrasekharan, P. Natural drugs, not so natural effects: Neonatal abstinence syndrome secondary to 'kratom.' *J. Neonatal. Perinatal. Med.* **2018**, 1-4.
21. Singh, D.; Müller, C.P.; Vicknasingam, B.K. Kratom (*Mitragyna speciosa*) dependence, withdrawal symptoms and craving in regular users. *Drug Alcohol Depend.* **2014**, *139*, 132-137.
22. Umer, A.; Loudin, S.; Maxwell, S.; Lilly, C.; Stabler, M.E.; Cottrell, L.; Hamilton, C.; Breyel, J.; Mullins, C.; John, C. Capturing the statewide incidence of neonatal abstinence syndrome in real time: the West Virginia experience. *Pediatr. Res.* **2018**, 1-5.
23. Kirtisudha Mishra, K.; Chopra, N.; Dudeja, A.; Datta, V.; Saili, A.; Dutta, A.K. Neonatal abstinence syndrome. *Kathmandu Univ. Med. J.* **2010**, *8*, 426-428.
24. Shukla, S.; Gomez, E. *Perinatal Drug Abuse and Neonatal Drug Withdrawal*; StatPearls Publishing: Treasure Island, USA, 2018.
25. Finnegan, L.; F. Jr Connaughton, J.; E Kron, R.; P Emich, J. Neonatal abstinence syndrome: Assessment and management. *Addict. Dis.* **1975**, *2*, 141-158.
26. Raffaelli, G.; Cavallaro, G.; Allegaert, K.; Wildschut, E.D.; Fumagalli, M.; Agosti, M.; Tibboel, D.; Mosca, F. Neonatal Abstinence Syndrome: Update on Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.* **2017**, *37*, 814-823.

27. Zimmermann-Baer, U.; Nötzli, U.; Rentsch, K.; Bucher, H.U. Finnegan neonatal abstinence scoring system: Normal values for first 3 days and weeks 5-6 in non-addicted infants. *Addiction* **2010**, *105*, 524-528.
28. U.S. National Library of Medicine Apgar Score Available online: <https://medlineplus.gov/ency/article/003402.htm> (accessed on Dec 6, 2018).
29. Grossman, M.R.; Lipshaw, M.J.; Osborn, R.R.; Berkwitt, A.K. A Novel Approach to Assessing Infants With Neonatal Abstinence Syndrome. *Hosp. Pediatr.* **2018**, *8*, 1-6.
30. Concheiro, M.; Huestis, M.A. Drug exposure during pregnancy: Analytical methods and toxicological findings. *Bioanalysis* **2018**, *10*, 587-606.
31. Concheiro-Guisan, A.; Concheiro, M. Bioanalysis during pregnancy: Recent advances and novel sampling strategies. *Bioanalysis* **2014**, *6*, 3133-3153.
32. Gallardo, E.; Queiroz, J.A. The role of alternative specimens in toxicological analysis. *Biomed. Chromatogr.* **2008**, *22*, 795-821.
33. Barroso, M.; Gallardo, E.; Vieira, D.N.; Queiroz, J.A.; López-Rivadulla, M. Bioanalytical procedures and recent developments in the determination of opiates/opioids in human biological samples. *Anal. Bioanal. Chem.* **2011**, *400*, 1665-1690.
34. Queiroz, J.A.; Gallardo, E.; Barroso, M. What are the recent advances in forensic oral fluid bioanalysis? *Bioanalysis* **2013**, *5*, 2077-2079.
35. Enders, J.R.; McIntire, G.L. A Dilute-and-Shoot LC-MS Method for Quantitating Opioids in Oral Fluid. *J. Anal. Toxicol.* **2015**, *39*, 662-667.
36. Di Rago, M.; Chu, M.; Rodda, L.N.; Jenkins, E.; Kotsos, A.; Gerostamoulos, D. Ultra-rapid targeted analysis of 40 drugs of abuse in oral fluid by LC-MS/MS using carbon-13 isotopes of methamphetamine and MDMA to reduce detector saturation. *Anal. Bioanal. Chem.* **2016**, *408*, 3737-3749.
37. Montesano, C.; Simeoni, M.C.; Curini, R.; Sergi, M.; Lo Sterzo, C.; Compagnone, D. Determination of illicit drugs and metabolites in oral fluid by microextraction on packed sorbent coupled with LC-MS/MS. *Anal. Bioanal. Chem.* **2015**, *407*, 3647-3658.
38. Liu, H.C.; Lee, H.T.; Hsu, Y.C.; Huang, M.H.; Liu, R.H.; Chen, T.J.; Lin, D.L. Direct injection LC-MS-MS analysis of opiates, methamphetamine, buprenorphine, methadone and their metabolites in oral fluid from substitution therapy patients. *J. Anal. Toxicol.* **2015**, *39*, 472-480.
39. Gallardo, E.; Barroso, M.; Queiroz, J.A. LC-MS: A powerful tool in workplace drug testing. *Drug Test. Anal.* **2009**, *1*, 109-115.
40. Concheiro, M.; Shakleya, D.M.; Huestis, M.A. Simultaneous analysis of buprenorphine, methadone, cocaine, opiates and nicotine metabolites in sweat by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* **2011**, *400*, 69-78.

41. Concheiro, M.; Jones, H.E.; Johnson, R.E.; Choo, R.; Huestis, M.A. Preliminary Buprenorphine Sublingual Tablet Pharmacokinetic Data in Plasma, Oral Fluid, and Sweat During Treatment of Opioid-Dependent Pregnant Women. *Ther. Drug Monit.* **2011**, *33*, 619-626.
42. Koster, R.A.; Alffenaar, J.-W.C.; Greijdanus, B.; VanDerNagel, J.E.L.; Uges, D.R.A. Application of Sweat Patch Screening for 16 Drugs and Metabolites Using a Fast and Highly Selective LC-MS/MS Method. *Ther. Drug Monit.* **2014**, *36*, 35-45.
43. Shu, I.; Jones, J.; Jones, M.; Lewis, D.; Negrusz, A. Detection of Drugs in Nails: Three Year Experience. *J. Anal. Toxicol.* **2015**, *39*, 624-628.
44. Baumgartner, M.R. Nails: an adequate alternative matrix in forensic toxicology for drug analysis? *Bioanalysis.* **2014**, *6*, 2189-2191.
45. Davies, S.; Johnston, A.; Holt, D. *Forensic Toxicology: Drug Use and Misuse*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 2016.
46. Erpolat, S.; Eser, A.; Kaygusuz, I.; Balci, H.; Kosus, A.; Kosus, N. Nail alterations during pregnancy: a clinical study. *Int. J. Dermatol.* **2016**, *55*, 1172-1175.
47. Mari, F.; Politi, L.; Bertol, E. Nails of newborns in monitoring drug exposure during pregnancy. *Forensic Sci. Int.* **2008**, *179*, 176-180.
48. Solimini, R.; Minutillo, A.; Kyriakou, C.; Pichini, S.; Busardo, R.P. and F.P. Nails in Forensic Toxicology: An Update. *Curr. Pharm. Des.* **2017**, *23*, 5468-5479.
49. Cappelle, D.; Yegles, M.; Neels, H.; van Nuijs, A.L.N.; De Doncker, M.; Maudens, K.; Covaci, A.; Crunelle, C.L. Nail analysis for the detection of drugs of abuse and pharmaceuticals: a review. *Forensic Toxicol.* **2015**, *33*, 12-36.
50. Shen, M.; Chen, H.; Xiang, P. Determination of opiates in human fingernail— Comparison to hair. *J. Chromatogr. B* **2014**, *967*, 84-89.
51. Cappelle, D.; De Doncker, M.; Gys, C.; Krysiak, K.; De Keukeleire, S.; Maho, W.; Crunelle, C.L.; Dom, G.; Covaci, A.; van Nuijs, A.L.N.; et al. A straightforward, validated liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry method for the simultaneous detection of nine drugs of abuse and their metabolites in hair and nails. *Anal. Chim. Acta* **2017**, *960*, 101-109.
52. Barroso, M.; Gallardo, E. Hair analysis for forensic applications: is the future bright? *Bioanalysis* **2013**, *6*, 1-3.
53. Barroso, M.; Gallardo, E.; Vieira, D.N.; López-Rivadulla, M.; Queiroz, J.A. Hair: a complementary source of bioanalytical information in forensic toxicology. *Bioanalysis* **2010**, *3*, 67-79.

54. Oppolzer, D.; Barroso, M.; Gallardo, E. Bioanalytical procedures and developments in the determination of alcohol biomarkers in biological specimens. *Bioanalysis* **2016**, *8*, 229-251.
55. Lynfield, Y.L. Effect of Pregnancy on the Human Hair Cycle**From the Section of Dermatology, School of Medicine, University of Chicago, Chicago, Illinois. Presented at the Twenty-first Annual Meeting of The Society for Investigative Dermatology, Inc., Miami Beach, Florid. *J. Invest. Dermatol.* **1960**, *35*, 323-327.
56. Farst, K.J.; Valentine, J.L.; Hall, R.W. Drug testing for newborn exposure to illicit substances in pregnancy: pitfalls and pearls. *Int. J. Pediatr.* 2011;2011:951616.57. Society of Hair Testing Recommendations for Hair Testing in Forensic Cases Society of Hair Testing Criteria for mass spectrometric analysis Available online: http://www.soht.org/pdf/Consensus_on_Hair_Analysis.pdf (accessed on Dec 12, 2018).
58. Kim, J.; Ji, D.; Kang, S.; Park, M.; Yang, W.; Kim, E.; Choi, H.; Lee, S. Simultaneous determination of 18 abused opioids and metabolites in human hair using LC-MS/MS and illegal opioids abuse proven by hair analysis. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2014**, *89*, 99-105.
59. Shah, I.; Petroczi, A.; Uvacsek, M.; Ránky, M.; Naughton, D.P. Hair-based rapid analyses for multiple drugs in forensics and doping: application of dynamic multiple reaction monitoring with LC-MS/MS. *Chem. Cent. J.* **2014**, *8*, 73.
60. Imbert, L.; Dulaurent, S.; Mercerolle, M.; Morichon, J.; Lachâtre, G.; Gaulier, J.M. Development and validation of a single LC-MS/MS assay following SPE for simultaneous hair analysis of amphetamines, opiates, cocaine and metabolites. *Forensic Sci. Int.* **2014**, *234*, 132-138.
61. Fisichella, M.; Morini, L.; Sempio, C.; Groppi, A. Validation of a multi-analyte LC-MS/MS method for screening and quantification of 87 psychoactive drugs and their metabolites in hair. *Anal. Bioanal. Chem.* **2014**, *406*, 3497-506.
62. Montesano, C.; Johansen, S.S.; Nielsen, M.K.K. Validation of a method for the targeted analysis of 96 drugs in hair by UPLC-MS/MS. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2014**, *88*, 295-306.
63. Gray, T.; Huestis, M. Bioanalytical procedures for monitoring in utero drug exposure. *Anal. Bioanal. Chem.* **2007**, *388*, 1455-1465.
64. Burd, L.; Hofer, R. Biomarkers for detection of prenatal alcohol exposure: A critical review of fatty acid ethyl esters in meconium. *Birth Defects Res. Part A Clin. Mol. Teratol.* **2008**, *82*, 487-493.

65. McMillin, G.A.; Wood, K.E.; Strathmann, F.G.; Krasowski, M.D. Patterns of Drugs and Drug Metabolites Observed in Meconium: What Do They Mean? *Ther. Drug Monit.* **2015**, *37*, 568-580.
66. Marin, S.J.; McMillin, G.A. Quantitation of Total Buprenorphine and Norbuprenorphine in Meconium by LC-MS/MS BT - Clinical Applications of Mass Spectrometry in Drug Analysis: Methods and Protocols. In *Methods in Molecular Biology*; Garg, U., Ed.; Springer New York: New York, NY, 2016; pp. 59-68 ISBN 978-1-4939-3252-8.
67. Concheiro, M.; Lendoiro, E.; Castro, A.; González-Colmenero, E.; Concheiro-Guisan, A.; Peñas-Silva, P.; Macias-Cortiña, M.; Cruz-Landeira, A.; López-Rivadulla, M. Bioanalysis for cocaine, opiates, methadone, and amphetamines exposure detection during pregnancy. *Drug Test. Anal.* **2016**, *9*, 898-904.
68. Concheiro, M.; González-Colmenero, E.; Lendoiro, E.; Concheiro-Guisán, A.; de Castro, A.; Cruz-Landeira, A.; López-Rivadulla, M. Alternative Matrices for Cocaine, Heroin, and Methadone In Utero Drug Exposure Detection. *Ther. Drug Monit.* **2013**, *35*, 502-509.
69. de Castro, A.; Díaz, A.; Piñeiro, B.; Lendoiro, E.; Cruz, A.; López-Rivadulla, M.; Concheiro, M. Simultaneous determination of opiates, methadone, amphetamines, cocaine, and metabolites in human placenta and umbilical cord by LC-MS/MS. *Anal. Bioanal. Chem.* **2013**, *405*, 4295-4305.
70. Bell, J.; Towers, C. V.; Hennessy, M.D.; Heitzman, C.; Smith, B.; Chattin, K. Detoxification from opiate drugs during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2016**, *215*, 374.e1-374.e6.
71. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion: Opioid Use and Opioid Use Disorder in Pregnancy; The American College of Obstetricians and Gynecologist: Washington, USA, 2017.
72. Saia, K.A.; Schiff, D.; Wachman, E.M.; Mehta, P.; Vilkins, A.; Sia, M.; Price, J.; Samura, T.; DeAngelis, J.; Jackson, C. V.; et al. Caring for Pregnant Women with Opioid Use Disorder in the USA: Expanding and Improving Treatment. *Curr. Obstet. Gynecol. Rep.* **2016**, *5*, 257-263.
73. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction Pregnancy and opioid use: strategies for treatment Available online: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_232995_EN_TDAU14006ENN.pdf (accessed on Sep 12, 2018).
74. Meyer, M.C.; Johnston, A.M.; Crocker, A.M.; Heil, S.H. Methadone and buprenorphine for opioid dependence during pregnancy: a retrospective cohort study. *J. Addict. Med.* **2015**, *9*, 81-86.

75. Fischer, G.; Ortner, R.; Rohrmeister, K.; Jagsch, R.; Baewert, A.; Langer, M.; Aschauer, H. Methadone versus buprenorphine in pregnant addicts: A double-blind, double-dummy comparison study. *Addiction* **2006**, *101*, 275-281.
76. Pani, P.P.; Maremmani, I.; Pirastu, R.; Tagliamonte, A.; Gessa, G.L. Buprenorphine: a controlled clinical trial in the treatment of opioid dependence. *Drug Alcohol Depend.* **2000**, *60*, 39-50.
77. Fischer, G.; Gombas, W.; Eder, H.; Jagsch, R.; Peternell, A.; Stuhlinger, G.; Pezawas, L.; Aschauer, H.N.; Kasper, S. Buprenorphine versus methadone maintenance for the treatment of opioid dependence. *Addiction* **1999**, *94*, 1337-1347.
78. Tolia, V.N.; Murthy, K.; Bennett, M.M.; Miller, E.S.; Benjamin, D.K.; Smith, P.B.; Clark, R.H. Antenatal methadone vs buprenorphine exposure and length of hospital stay in infants admitted to the intensive care unit with neonatal abstinence syndrome. *J. Perinatol.* **2018**, *38*, 75-79.
79. Jones, H.E.; Fischer, G.; Heil, S.H.; Kaltenbach, K.; Martin, P.R.; Coyle, M.G.; Selby, P.; Stine, S.M.; O'Grady, K.E.; Arria, A.M. Maternal Opioid Treatment: Human Experimental Research (MOTHER)—approach, issues and lessons learned. *Addiction* **2012**, *107*, 28-35.
80. Johnson, S.; Martin, P.R. Transitioning from methadone to buprenorphine maintenance in management of opioid use disorder during pregnancy. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* **2018**, *44*, 310-316.
81. Jones, H.E.; Chisolm, M.S.; Jansson, L.M.; Terplan, M. Naltrexone in the treatment of opioid-dependent pregnant women: The case for a considered and measured approach to research. *Addiction* **2013**, *108*, 233-247.
82. Committee on Bioethics American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* **1998**, *101*, 723-728.
83. McPherson, C. Pharmacotherapy for Neonatal Abstinence Syndrome: Choosing the Right Opioid or No Opioid at All. *Neonatal Netw.* **2016**, *35*, 314-320.
84. Osborn, D.A.; Jeffery, H.E.; Cole, M.J. Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2010**, *10*, CD002059.
85. Lee, J.; Hulman, S.; Musci, M.; Stang, E. Neonatal Abstinence Syndrome: Influence of a Combined Inpatient/Outpatient Methadone Treatment Regimen on the Average Length of Stay of a Medicaid NICU Population. *Popul. Health Manag.* **2015**, *18*, 392-397.
86. Hall, E.S.; Isemann, B.T.; Wexelblatt, S.L.; Meinzen-Derr, J.; Wiles, J.R.; Harvey, S.; Akinbi, H.T. A Cohort Comparison of Buprenorphine versus Methadone Treatment for Neonatal Abstinence Syndrome. *J. Pediatr.* **2016**, *170*, 39-44.

87. Brown, M.S.; Hayes, M.J.; Thornton, L.M. Methadone versus morphine for treatment of neonatal abstinence syndrome: A prospective randomized clinical trial. *J. Perinatol.* **2015**, *35*, 278-283.
88. Bishop, B.M. Buprenorphine for the Treatment of Neonatal Abstinence Syndrome. *J. Pharm. Technol.* **2018**, *34*, 266-272.
89. Tran, J.H. Treatment of neonatal abstinence syndrome. *J. Pediatr. Heal. Care* **1999**, *13*, 295-300.
90. Agthe, A.G.; Kim, G.R.; Mathias, K.B.; Hendrix, C.W.; Chavez-Valdez, R.; Jansson, L.; Lewis, T.R.; Yaster, M.; Gauda, E.B. Clonidine as an Adjunct Therapy to Opioids for Neonatal Abstinence Syndrome: A Randomized, Controlled Trial. *Pediatrics* **2009**, *123*, e849-e856.
91. Surran, B.; Visintainer, P.; Chamberlain, S.; Kopcza, K.; Shah, B.; Singh, R. Efficacy of clonidine versus phenobarbital in reducing neonatal morphine sulfate therapy days for neonatal abstinence syndrome. A prospective randomized clinical trial. *J. Perinatol.* **2013**, *33*, 954-959.
92. Leikin, J.B.; MacKendrick, W.P.; Maloney, G.E.; Rhee, J.W.; Farrell, E.; Wahl, M.; Kelly, K. Use of clonidine in the prevention and management of neonatal abstinence syndrome. *Clin. Toxicol.* **2009**, *47*, 551-555.
93. Coyle, M.G.; Ferguson, A.; Lagasse, L.; Oh, W.; Lester, B. Diluted tincture of opium (DTO) and phenobarbital versus DTO alone for neonatal opiate withdrawal in term infants. *J. Pediatr.* **2002**, *140*, 561-564.
94. Raith, W.; Schmblyzer, G.M.; Resch, B.; Reiterer, F.; Avian, A.; Koestenberger, M.; Urlsberger, B. Laser Acupuncture for Neonatal Abstinence Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* **2015**, *136*, 876-884.
95. Romisher, R.; Hill, D.; Cong, X. Neonatal Abstinence Syndrome: Exploring Nurses' Attitudes, Knowledge, and Practice. *Adv. Neonatal Care* **2018**, *18*, E3-E11.
96. Pandey, R.; Pandey Sapkota, N.; Kumar, D. Neonatal Abstinence Syndrome: Twins Case Series. *Front. Pediatr.* **2017**, *5*, 3-6.
97. Farmacêutico [Internet] [Citado a 28 de janeiro de 2019]. Obtido em <https://pt.wikipedia.org/wiki/Farmacêutico>
98. INFARMED I.P. - Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-Lei n.º 307/2007, de 31 de agosto de 2007. *Legis Farm Comp.* 2007; 1-35.
99. Ordem dos Farmacêuticos - Conselho Nacional da Qualidade. Boas Práticas Farmacêuticas para a Farmácia Comunitária (BPF). 3ª Edição. 2009.
100. INFARMED I.P. - Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-Lei n.º171/2012, de 1 de agosto de 2012. *Legis Farm Comp.* 2012; 1-35.

101. INFARMED I.P. Formulário de Requisitos Orientadores de Instalação de Farmácia: Check list orientadora. 2018.
102. INFARMED I.P. - Gabinete Jurídico e Contencioso. Deliberação n.º 1502/2014, de 3 de julho. Legis Farm Comp. 2014; 1-3.
103. INFARMED I.P. - Gabinete Jurídico e Contencioso. Deliberação n.º 1500/2004, 7 de dezembro. Legis Farm Comp. 2014; 1-2.
104. Ordem dos Farmacêuticos. Linhas de Orientação: Biblioteca de Farmácia. 2006
105. INFARMED. ACSS. Normas relativas à dispensa de medicamentos e produtos de saúde, v.5.0.2018; 1-39.
106. Medicamentos - INFARMED [Internet] [citado a 25 de janeiro de 2019]. Obtido de <https://www.sns.gov.pt/sns-saude-mais/medicamentos/>
107. Automedicação [Internet] [citado a 25 de janeiro de 2019]. Obtido de <https://advancecare.pt/artigos/saude-e-bem-estar/automedicacao-um-mal-dos-nossos-dias>
108. Suplementos alimentares [Internet] [citado a 14 de fevereiro de 2019]. Obtido de <http://www.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?actualmenu=27147849&generico=27067253&cboui=27067253>
109. INFARMED I.P.- Gabinete Jurídico e Contencioso. Decreto-Lei nº 145/2009, de 17 de junho. Legis Farm Compil. 2009; 2005-7.
110. Dispositivos Médicos na Farmácia. INFARMED [Internet]. [citado 20 de setembro de 2018]. Obtido de: http://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/aquisicao-e-utilizacao/dispositivos_medicos_farmacia
111. Aleitamento materno [Internet] [citado a 5 de fevereiro de 2019]. Obtido de <https://www.saudecuf.pt/aleitamento-materno>
112. Leites infantis e de crescimento [Internet] [citado a 8 de fevereiro de 2019]. Obtido de https://www.nestlebebe.pt/produtos-e-marcas/leites-infantis-e-leites-de-crescimento?gclid=Cj0KCQiAkfriBRD1ARIsAASKsQKegQpIGwSUgVaqOZN57lDdlBPMvKEv4e-PaIEOCi7Sh3R4TqEf0hwaApWPEALw_wcB
113. Medicamentos manipulados [Internet] [citado a 8 de fevereiro de 2019]. Obtido de https://www.farmaciabarreiros.com/_laboratorio_de_medicamentos_manipulados
114. Competências do CIMPI [Internet] [citado a 5 de fevereiro de 2019]. Obtido de http://www.lef.pt/pt/servicos/Paginas/Apoio_Farmacias.aspx
115. Valormed [Internet] [citado a 5 de fevereiro de 2019]. Obtido de <http://www.valormed.pt/paginas/2/quem-somos/>

116. Cartão Saúda [Internet] [citado a 5 de fevereiro de 2019]. Obtido de <https://www.farmaciasportuguesas.pt/sauda/como-funciona>

Anexos

Anexo I - Martins, F.; Oppolzer, D.; Santos, C.; Barroso, M.; Gallardo, E. Opioid Use in Pregnant Women and Neonatal Abstinence Syndrome—A Review of the Literature. *Toxics* 2019, 7, 9.

Anexo II - “Projeto Via Verde do Medicamento”: Lista de medicamentos abrangidos, válida desde 16 de abril de 2018.

Anexo III - Algoritmo clínico/árvore de decisão de hipertensão arterial

Review

Opioid Use in Pregnant Women and Neonatal Abstinence Syndrome—A Review of the Literature

Fábio Martins ¹, David Oppolzer ¹, Catarina Santos ¹, Mário Barroso ² and Eugenia Gallardo ^{1,3,*}

¹ Centro de Investigação em Ciências da Saúde, Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade da Beira Interior (CICS-UBI), Covilhã 6200-506, Portugal; fabiomartins23@hotmail.com (F.M.), davidmarkl9@gmail.com (D.O.); katherijn@gmail.com (C.S.)

² Serviço de Química e Toxicologia Forenses, Instituto de Medicina Legal e Ciências Forenses - Delegação do Sul, Lisboa 1150-334, Portugal; mario.j.barroso@inmlcf.mj.pt

³ Laboratório de Fármaco-Toxicologia - UBIMedical, Universidade da Beira Interior, Covilhã 6200-284, Portugal

* Correspondence: egallardo@fcsaude.ubi.pt; Tel.: +351-275-329-002; Fax: +351-275-329-099

Received: 2 January 2019; Accepted: 13 February 2019; Published: date

Abstract: Opiate use during pregnancy has been an increasing problem over the last two decades, making it an important social and health concern. The use of such substances may have serious negative outcomes in the newborn, and clinical and cognitive conditions have been reported, including neonatal abstinence syndrome, developmental problems, and lower cognitive performance. These conditions are common when opiates are used during pregnancy, making the prescription of these kinds of drugs problematic. Moreover, the mother may develop opiate addiction, thus, increasing the likelihood of the infant being born with any of those conditions. This paper reviews the use of opiates during pregnancy and focuses mainly on the neonatal abstinence syndrome. First, the commonly prescribed opiates will be identified, namely those usually involved in cases of addiction and/or neonatal abstinence syndrome. Second, published approaches to deal with those problems will be presented and discussed, including the treatment of both the mother and the infant. Finally, we will outline the treatments that are safest and most efficient, and will define future goals, approaches, and research directions for the scientific community regarding this problem.

Keywords: opiates; in utero drug exposure; pregnancy; neonatal abstinence syndrome

1. Introduction

Opioids are narcotic drugs that act on opioid receptors. This results in an analgesic effect, and these compounds are used worldwide mainly for the treatment of acute and chronic pain. However, in the last two decades, the incidence of opioid prescriptions has had an alarming increase. Indeed, in a study performed in Canada between 2006 and 2011, Gomes et al. [1] reported an increase of 23% in the prescription of high-dose opioids. A much higher increase was reported in the USA between 2000 and 2010, where opioid prescriptions have increased by 104% [2].

Data from the Centers for Disease Control (CDC), concerning the general population of the 50 states and the District of Columbia of the United States of America, shows a similar incidence, with an increasing number of opioid prescriptions between 2006 and 2012. The figures concerning prescription rates have peaked in 2012, with 81.3 opioid prescriptions per 100 patients. While the number of cases has lowered substantially by 2017, the rate of 58.7 opioid prescriptions observed

in this year is still of concern [3]. Data collection was based on a sample of approximately 50,000 retail pharmacies, which dispense around 90% of all retail prescriptions in the United States. Cough and cold medications containing opioids and buprenorphine products typically used to treat opioid use disorders were not included. Methadone dispensed under the scope of maintenance treatment programs was not included as well.

This increase was not exclusive to North America, as an increase in opioid consumption was also observed in Denmark, Norway, Finland, Sweden, and Iceland [4]. Guidelines have been published by CDC to specify those situations where opioid prescription is recommended, and identifying indirect problems arising from the actual clinical practice regarding the use of these drugs. Contrary to current clinical practice, opioid drugs should only be used in situations where it is proven necessary, and specially only after all other options have been explored and discarded for lack of efficiency [5]. Alternative approaches should be used whenever possible, for instance using acetaminophen or nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), as these represent safer options that have a low risk of addiction problems compared to opioids. In addition, these alternative approaches have also been proven to be very useful in the treatment of pain [6]. Nevertheless, these alternative compounds are usually not considered as first line agents.

Pregnant women are a critical population in what concerns the use of opioids, due to the severe effects and consequences of opioid use both for the mother and the infant. While addiction is the main problem regarding pregnant women who take these drugs, we must consider the fact that all opioids cross the placenta and are capable of reaching the infant; therefore, the effects of their use must be also considered in the infant, since this can make the difference between death or survival [7]. [Patrick](#) et al. [8] reported an alarming figure, that 28% of pregnant women confirmed having filled one or more opioid prescriptions during their pregnancy. The consumption of opioids during pregnancy is a serious public health problem worldwide; therefore, in order to account for the deleterious effects in newborns, as well as the social and legal consequences of the abuse of these substances, it is important to have insight on the published research on the matter, and also on the approaches to deal with these situations. In addition, and to avoid misleading the reader, we have used the term “opioids” throughout this review, since opiates (not only the naturally occurring alkaloids morphine and codeine, but also semisynthetic derivatives such as heroin, methadone, fentanyl, hydromorphone and buprenorphine) may also be included under this definition.

In order to make this review more readable and easier to follow, a brief introduction on opioid use during pregnancy will be presented. Neonatal abstinence syndrome, including diagnosis and treatment-related aspects, will be discussed thereafter.

2. Research Methodology

A literature search was performed using the PubMed database, Cochrane Library, and Google Scholar. For both PubMed and Google Scholar databases, the following search strings were used: “neonatal abstinence syndrome”, “opioid use pregnancy”, “neonatal abstinence syndrome treatment”, “opioid addiction in pregnancy treatment”, and “drugs in utero” combined with Boolean operators. Also, a search with each of the opioids described in this paper was done combined with the terms “neonatal abstinence syndrome treatment” or “pregnancy addiction treatment”. For the Cochrane Library, systematic reviews were searched with the terms “neonatal abstinence syndrome treatment” and “opioid pregnancy treatment”. This search occurred between September and December of 2018. No publishing date restrictions were used. All articles relevant to the subject were considered as long as they were written in English. In order to assess their relevance, all papers fulfilling the search strings were screened independently by four of the authors. Only those that were selected by at least two authors were subjected to review and were included in the manuscript.

3. Opioids Use during Pregnancy

In a cohort study performed in 46 states of the United States of America, it was verified that opioids such as codeine, oxycodone, hydrocodone, and propoxyphene were the most prescribed compounds, and as such could be considered responsible for most of the neonatal abstinence syndrome (NAS) cases [9]. Other opioids such as methadone and buprenorphine, which are usually prescribed to opioid dependent patients as a way of treatment, have also been associated with NAS cases, although conclusions regarding a direct correlation between buprenorphine/methadone and NAS may be misleading since these cases involved women that were already opioid dependent before treatment [10]. Nonetheless, buprenorphine and methadone rightfully have the addiction label attached to them and are known to cause withdrawal symptoms in the infant [10,11]. A study from 1973 reported that methadone-related withdrawal effects in infants were more aggressive than those of heroin [12]. Another opioid capable of causing withdrawal symptoms is fentanyl. Regan et al. [13] reported a case of NAS following prolonged fentanyl administration during pregnancy. In this case, the pregnant woman reported suffering from soft tissue injuries in her cervical and lumbar spine. Alternative treatment approaches, such as nonsteroidal anti-inflammatory drugs, anti-spasmodics, and physiotherapy, had failed in controlling the pain, and as such she was being treated with transdermal fentanyl.

Codeine may be considered an outlier prescription opioid because it is used mostly as an antitussive, despite its use as an analgesic in combination with other drugs such as acetaminophen. It is perceived as a safer option in comparison to all other opioid drugs. However, despite the fact that it is less potent and addictive than other opioids, it is known that codeine is metabolized into morphine in humans. Codeine is often prescribed because it is a much less controlled drug, increasing the risk for its abuse during pregnancy. Van Leeuwen et al. [14] have reported the first case of NAS following codeine usage in 1965. In addition, the combination of paracetamol and codeine was reported in 1997, and these being the only drugs used during pregnancy leads to a high probability that they caused NAS [15]. Contrary to these reports, a large population-based cohort study from 2011 reported no correlation between codeine intake during pregnancy and neonatal survival rate, congenital malformation rate, or any other adverse outcomes. The study states however that an association between codeine and NAS was not directly studied, despite the fact that low Apgar scores and no admission into intensive care may be an indirect factor leading to the conclusion that these two do not correlate [16]. Nonetheless, in 2005, death of a breastfed infant where the mother was taking codeine was reported, with this substance being identified as the most probable cause of death [17]. Infants may metabolize codeine less efficiently than adults, and this increases their exposure to the drug and the risk of NAS [18]. Codeine does not seem to be a high-risk opioid in terms of NAS, but care should be taken when prescribing this drug to pregnant women since that risk, albeit low, exists.

Heroin, which is mostly used as an illicit drug for recreational use, is a morphine derivative responsible for a large number of NAS cases. It is a highly addictive drug; therefore, addicted women will likely continue using this drug throughout pregnancy, resulting in NAS in most of the cases [19]. Furthermore, even if its use is stopped, a period of substitution treatment with buprenorphine or methadone follows, exposing the infant to them throughout pregnancy [10].

Lastly, in a more recent report, a NAS case was reported due to the use of *Mitragyna speciosa* during pregnancy, a plant commonly known as Kratom that is used and perceived as a safer option than opioids for addicts [20]. This plant, however, causes withdrawal symptoms and craving in users [21], leading to the report of the newborn girl showing NAS symptoms [20].

4. Neonatal Abstinence Syndrome

The different effects of opioids on users have been known for several years. Their addictive potential is one of the major reasons for the current control of these drugs. Consequently, a woman addicted to opioids is likely to continue using these substances during pregnancy, as mentioned previously. Moreover, as discussed in the last section, opioids have been increasingly prescribed to pregnant woman, resulting in risk exposure to the infant that is often neglected.

Not only are opioids known for their addiction problems, but also for the severe withdrawal symptoms associated with stopping their use, which may occur both in the mother and newborn. Withdrawal symptoms in the infant appear as a consequence of prolonged exposure to these addictive substances during gestation, since they cross the placenta barrier [7]. After discontinuation of opioid exposure, abstinence symptoms start appearing and are generally described as NAS. As discussed previously, the number of NAS cases is increasing with the increase in opioid prescriptions. As an example, in a recent study made in West Virginia, approximately 5% (53 NAS cases in 1000 live births per year) of NAS cases have been reported [22].

Although the mechanisms behind this syndrome are not totally clear, it is known that there is an increase in the release of neurotransmitters (dopamine, acetylcholine, norepinephrine, serotonin, and corticotrophin). This consequently leads to numerous identifiable symptoms in the infant, as outlined in Table 1 [23]. The information presented in Table 1 is crucial in establishing a diagnosis in the newborn as soon as possible. These symptoms develop from 24 to 72 hours post-partum, although in some exceptional cases they may appear up to 10 days after birth [19].

Table 1. Symptoms associated with Neonatal Abstinence Syndrome (NAS) and associated neurotransmitter changes.

Symptoms	Pathophysiological mechanism
Hyperphagia	Corticotrophin increase
Hyperirritability	Dopamine decrease
Anxiety	Dopamine decrease
Diarrhea	Acetylcholine increase
Vomiting	Acetylcholine increase
Sweating	Acetylcholine increase
Hyperthermia	Noradrelanine increase
Tremors	Noradrenaline increase
Hypertension	Noradrenaline increase
Tachycardia	Noradrenaline increase
Sleep problems	Serotonin decrease

5. Neonatal Abstinence Syndrome – Diagnosis and Evaluation

Since a high number of symptoms are usually associated with NAS, and many of them can originate in different and/or impaired diagnoses, toxicological confirmation should often be performed [24].

5.1. Medical Scoring Tools

One way to obtain a correct diagnosis without using toxicological analysis is by means of scoring systems, namely the Finnegan Scoring Tool [25], which was created in 1975 and designed for NAS diagnosis [26]. This is one important tool that helps health professionals throughout both diagnosis and treatment. Zimmermann-Baer et al. [27] presented a modified version of this tool (Table 2). Health professionals taking care of the newborn usually evaluate if any of the symptoms in Table 2 are present and add the scores at the end. Neonatal abstinence syndrome is highly likely to be the diagnosis if the sum of scores is higher than 8. If a score of 9 or higher is obtained in two separate evaluations, pharmacological treatment should be readily initiated. Another useful tool to evaluate neonate symptoms is the Apgar score [28], a test that is performed on the infant at the first and fifth minute post-partum. The first test gives information on how well the neonate tolerated partum, while the second test gives information on how well the baby is doing. This test evaluates breathing effort, heart rate, muscle tone, reflexes, and skin color; this correlates to the symptoms in Table 2, and is of value for the Finnegan score tool if used too. Recently Grossman et al. [29] proposed a novel approach to assess infants with NAS. This

approach consisted of an Eat, Sleep, Console (ESC) management, instead of the traditional Finnegan Neonatal Abstinence Scoring System (FNASS). This ESC approach was considered effective in infant management if the infant was breastfed well or was able to eat ≥ 1 oz per feed, was able to sleep undisturbed for more than 1 hour, and was able to be consoled within 10 minutes after the onset of crying. The authors concluded that infants who were managed using the ESC approach were treated with morphine significantly less frequently than they would have been if the Finnegan score had been used.

Table 2. Finnegan score system modified by Zimmermann-Baer et al.

Symptoms	Score
<i>CNS Symptoms</i>	
High-pitched cry	2
High pitched cry > 2h	3
Sleeps less than 3h after feeding	1
Sleeps less than 2h after feeding	2
Sleeps less than 1h after feeding	3
Mild tremors when disturbed	1
Marked tremors when disturbed	2
Increased muscle tone	2
Excoriation of skin	1
Myoclonic jerks in sleep	3
Generalized convulsion	5
<i>Vegetative symptoms</i>	
Sweating	1
Temperature 37.5–38.0 °C	1
Temperature > 38.0 °C	2
Frequent yawning	1
Mottling	1
Nasal stuffiness	2
Sneezing	1
<i>Gastrointestinal symptoms</i>	
Frantic sucking	1
Poor feeding	2
Regurgitation	2
Projectile vomiting	3
Loose stools	2
Watery stools	3
<i>Respiratory symptoms</i>	
Tachypnea > 60/minute	1
Tachypnea > 60/minute with retractions	2
Total (minimum 0, maximum 37)	

These are methods of diagnosis applied to the neonate; however, focusing on the pregnant woman may also be a reliable way of predicting and/or diagnosing NAS as well. For instance, the use of heroin is an indicator of high probability of NAS, as 48% to 94% of infants born with NAS were reported in women taking heroin or methadone during pregnancy [19]. One of the most important factors and prevention measures that should be taken to avoid NAS in the newborn is improving the mother's awareness of the consequences of using opioids during pregnancy, may they be illicit or not. Indeed, the increase in the use of prescription opioids during pregnancy was associated with the increase in NAS cases [22].

5.2. Analysis of Biological Specimens

Despite the usefulness of observational methods of diagnosis, such as the above described scoring tools, a more concrete way of predicting and/or diagnosing this pathology may be the analysis of biosamples from the mother or the newborn.

Urine or saliva tests can be used throughout pregnancy to obtain information on whether the opioids are being used or not [19], and this may be a very important measure to take when women are at risk of opioid consumption. This refers mostly to known drug addicts, as sporadic

opioid consumption is usually unknown to the health professionals, which means that only by regular routine tests can NAS be predicted and/or prevented. Nonetheless, prescription opioids are a major factor that must be taken into account when dealing with NAS diagnosis and prevention. Although it may be thought that most NAS cases are associated with illicit opioid abuse, 65% of infants born with NAS were reported to have been exposed to at least one prescription opioid during pregnancy in a cohort study published in 2015 [8].

The identification and quantification of drug biomarkers in both the maternal and newborn samples offer objective evidence of exposure. Each biological matrix has pros and cons, and presents individual variability in terms of windows of detection and specific drugs and metabolites present. Among the possible biological samples from the mother (urine, blood/plasma/serum, oral fluid, sweat, nails, and hair), the newborn (urine, hair, nails, and meconium), and the maternal-fetal unit (amniotic fluid, placenta, and umbilical cord), maternal hair usually presents the window of detection for drugs during the whole pregnancy, meconium is the current gold standard that allows detecting drug exposure from the third trimester, and the umbilical cord is the emerging alternative matrix to meconium. The monitoring of maternal biological specimens provides important information for the clinician in order to facilitate a prompt intervention and attempts to reduce the frequency and magnitude of drug exposure [30–32]. Moreover, the identification of in utero drug exposure may also have legal consequences, namely as evidence of child abuse. On the following lines, the advantages and drawbacks of each of these biological specimens will be discussed in regard to in utero drug exposure assessment.

Blood/plasma/serum and oral fluid have short windows of detection, from several hours to days, depending on the drug, dose, and route of administration. In the particular case of opioids, this window is approximately 12–24 h. However, oral fluid offers several advantages when compared to the classical biological samples, namely its easy and non-invasive collection procedure, its low biohazard risks, and its ability to allow direct observation of the individual, thereby reducing the opportunity for sample adulteration or substitution. Disadvantages of oral fluid testing include little sample availability and very low concentrations for some analytes [32–34]. Enders and McIntire [35] used 0.1 mL of sample and detected 8 opioids and metabolites, while Di Rago et al. [36], Montesano et al. [37], and Liu et al. [38] have published multi-analyte methods, identifying from 10 to 40 abused drugs in oral fluid specimens. Urine testing for abused drugs is performed in laboratories worldwide, and urinalysis nowadays includes well-established and well-known methods. However, drug testing of urine specimens presents some drawbacks, and the real possibility of sample adulteration or substitution is of concern [32,39]. As a consequence, urine samples are often tested for authenticity. In addition, and since morphine is excreted in urine mainly as the inactive metabolite morphine 3-glucuronide, testing urine for opiates usually begins with hydrolysis of the conjugate to liberate free morphine prior to sample cleanup and chromatographic analysis [33]. Sweat is another alternative specimen that is mainly applied in workplace drug testing scenarios and in monitoring drug exposure [32,39]. In general, sweat patches are applied to the skin for seven days, and the excreted drugs accumulate in sweat over the entire wear period. Perhaps the main problem of this sample is the difficulty in estimating sweat volume and in evaluating proper drug concentrations [31,32]. Due to these limitations, the number of publications dedicated to the detection of opiates in this particular matrix is scarce [40–42]. In the case of biological samples from the newborn, collection is difficult because neonatal blood/plasma/serum collection procedures are highly invasive, and skin irritation from the adhesive on the urine collection bag can occur, which also frequently fails to adhere, resulting in sample loss.

Other alternative samples useful to monitor drug exposure are nails and hair. Nails are a keratinized biological matrix that can accumulate drugs over time. Fingernails grow at an average rate of 3 mm/month (1.9–4.4 mm/month), while toenails grow at a 30%–50% slower rate. As nails grow, drugs and metabolites incorporate into the keratin fibers for 3–5 months in fingernails, and 8–14 months in toenails. Nails allow for constant monitoring of drug consumption, but there is

little controlled drug administration data to aid interpretation of drug concentrations in nails [43–45]. There are many endocrine and metabolic changes in pregnant women that may produce changes in nails. Erpolat et al. [46] reported that the most common nail pathology was leukonychia (24.4%), increasing up to 27.4% in gestational weeks 29–42. Leukonychia affects keratin fiber formation and maturation, and it is not known how this might affect drug and metabolite incorporation into nails. Neonatal nail collection is difficult because all nail clippings in the first 3 months are needed and these samples are not always continuously collected by the mother [47]. One of the most important limitations is related to analytical procedures. Nail analysis requires efficient washing of the sample to eliminate external contamination, pulverization, digestion to extract drugs and metabolites from the keratin fibers, and extraction to further isolate and concentrate substances [30,48,49]. Shen et al. [50] described a method capable of detecting morphine, acetylcodeine, codeine, heroin, and 6-acetylmorphine in 20 mg samples of nails. Cappelle et al [51] proposed a multimethod that analyses 12 drugs using 20 mg of sample as well.

Hair is one of the alternative samples most used for this purpose. Hair has the longest window of detection compared to other specimens, depending on its length. Neonatal hair begins to form during the second trimester, around 17–20 weeks of gestational age, so hair is also a keratinized matrix that accumulates drugs/metabolites over time; for this reason, it allows drug monitoring from the third trimester on. Possible routes of drug incorporation into hair include diffusion from blood, sweat and sebum, and from the environment (external contamination). Hair grows on average at a rate of 1 cm/month, with the first centimeter of hair proximal to the scalp reflecting exposure over the last month, and as one proceeds outwards, older exposure situations can be identified. Each hair follicle has three stages of growth: active growth (anagen), involution (catagen) and rest (telogen) [33,52–54]. Drugs and metabolites are incorporated from blood into the hair during the anagen phase. The posterior vertex region of the head has the highest percentage of hair follicles in the growing phase (85% anagen phase, 15% catagen and telogen phase). Although during the second and third trimesters of pregnancy a higher percentage of hair follicles are in the anagen phase (95%), the mean hair growth rate remains 1 cm/month. With collection of hair specimens shortly after delivery, the 3 cm segment closest to the scalp reflects the third trimester, the segment >3–6 cm from the scalp reflects the second trimester, and the segment >6–9 cm from the scalp reflects the first trimester of pregnancy [30,55]. Like neonatal nails, neonatal hair is exposed in utero to amniotic fluid, which affects the incorporation amount and timing of drugs and their metabolites. Neonatal hair samples are often not available, at least not in sufficient amount, and many parents refuse its collection because of cosmetic or cultural reasons [56]. In order to help in performing the analysis, the guidelines from the Society of Hair Testing (SoHT) [57] recommend cutoffs for substances and metabolites in hair to identify active use. The number of analytical methods available for the determination of opiates in hair samples is very wide [58–62]. Meconium is the gold standard in assessing in utero drug exposure because of its wide detection window. Meconium is the first stool of an infant, usually passed in the first 72 h after birth, ranging from 20 to 70 g [32,63]. Meconium formation starts around the 12th week of gestation and accumulates until birth. About 1 g of meconium accumulates in the fetal gut during 23–26 weeks of gestation (end of the second trimester) and about 5 g after 27–32 weeks (beginning of the third trimester). Nearly 80% of meconium accumulates after 38 weeks of pregnancy [64]. Therefore, meconium analysis provides an overview of drug exposure primarily during the last trimester. The disadvantages of meconium testing include the sequential sample collections needed over time, requiring up to 5 days, or sample loss if meconium is passed in utero. Also, meconium can be contaminated by neonatal urine, and test positive for drugs administered during delivery [30,65]. Some publications recommend different procedures to detect opioids in these samples, for instance the recent works of Marin et al. [66], which detects buprenorphine and its metabolite in 0.25 g of meconium, or the work of Concheiro et al. [67], where these compounds are detected in several specimens including meconium.

Other biosamples from the maternal-fetal unit are amniotic fluid, umbilical cord blood, umbilical cord tissue, and placenta. However, these specimens are not often used because of the absence of adequate studies, difficulties in sample collection (e.g., amniotic fluid), or the scarce data about the correlation between samples (e.g., cord blood and peripheral neonatal blood). For these reasons, the number of publications involving those specimens is still scarce.

These specimens present some advantages, namely concerning the windows of exposure, particularly in the case of the umbilical cord, where the window of detection is similar to that of meconium, reflecting drug exposure in the last trimester of pregnancy [30,32,63]. However, the composition, origin, and function of each of these matrices may affect the extent that specific drugs and metabolites are accumulated therein. For instance, in the case of opioids, free morphine is the primary analyte detected in meconium; however, in the umbilical cord, determining morphine-3-glucuronide is critical [68,69]. Currently, there are no officially recommended cutoffs or required analytes for meconium or umbilical cord testing to assess in utero drug exposure [30]. Concerning analytical instrumentation, mass spectrometry (MS) or high-resolution instrumentation (HRMS) is mandatory due to their sensitivity in detecting vestigial concentrations found in the different specimens. Triple quadrupole LC-MS/MS systems, operated in the multiple reaction-monitoring mode, are becoming the reference analytical tool for identification and quantification of drug markers in biological samples due to their versatility, sensitivity, and specificity. Analytical methods must be validated and fulfill confirmation criteria, requiring a minimum of two transitions per compound and a ratio within certain established limits.

6. Opioid Addiction in Pregnancy – Treatment

Previously, substitution treatment in opiate-addicted pregnant women was unadvised [70]. However, in the present, it is recommended that these patients undergo opioid agonist pharmacotherapy [71]. Medically supervised withdrawal is a type of treatment that has little success, since with the appearance of withdrawal symptoms, these women usually relapse and go back to taking opioids. The percentage of relapse in these cases ranges from 59% to more than 90% [72], and consequently the pregnancy outcomes are worse. To support and highlight this recommendation, in a study performed by Bell et al. in 2016, 301 fully detoxified opioid-addicted pregnant women saw no fetal outcomes related to this same detoxification [70]. Nonetheless, in this study 31% of neonates were reported to have NAS at birth. Also, 36% of the treated women had relapsed, which accounted for most of the described NAS cases [70]. Not only does this suggest that treatment is crucial to prevent NAS, as the reported percentage is low enough to conclude that treatment is of high value in these situations, but it also suggests that treatment is not enough, concerning the significance of the occurred NAS cases. Thirty-six percent of the total women relapsed after (or during) treatment. Therefore, treatment should go along with long-term behavioral health management after the patient is drug free, as suggested in the study, to improve outcomes and prevent relapses [70]. A review from the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA) [73] also recommends psychologically assisted opioid substitution as a first line treatment for these patients. The most commonly used opioid agonists in the treatment of opioid dependence are methadone and buprenorphine [70,71,73]. In a retrospective cohort study conducted between 2000 and 2012, the treatment of 609 opioid addicted pregnant women was assessed. From these, 248 were treated with methadone and 361 with buprenorphine [74]. The dosages of these opioid agonists were adjusted based on the severity of symptoms or in the case of withdrawal symptoms. Methadone was the only drug used up until 2004, while the use of buprenorphine increased over time from 2004 to 2008 [74]. Moreover, adding to the fact that they were being treated with opioid agonists, counseling in the community by healthcare professionals was advised to all women receiving the treatment [74], in agreement to what is suggested by Bell et al. [70]. Conclusions taken by this cohort study indicated that pregnant women treated with buprenorphine have outcomes at least comparable

to those of methadone, as well as a lower number of reported NAS cases in the group under treatment with buprenorphine [74]. A possible explanation is the fact that buprenorphine does not cross the placenta as efficiently as methadone, resulting in a lesser exposure of the fetus to the opioid drug and fewer NAS cases in this group [10,74]. Another study by Jones et al. also reported similar findings [10]. Despite this, it seems that buprenorphine is related to a higher incidence of relapsing [75]. Buprenorphine users attain a clearer state of mind with this opioid, and in search of reversing this status, relapse occurs [75,76]. However, Fischer et al. [77] reported that although retention rates were higher in the group treated with methadone, buprenorphine treated women had a significantly lower rate of opioid consumption, confirming that buprenorphine may be a better alternative to methadone in the treatment of opioid addicted pregnant women. Additionally, Tolia et al. [78] reported in a large retrospective cohort study published in 2018 that infant exposure to buprenorphine resulted in lesser pharmacological treatment for NAS and shorter periods of hospital stay when compared to methadone. The Maternal Opioid Treatment: Human Experimental Research (MOTHER) study, an eight-site randomized, double-blind, double-dummy, flexible-dosing, parallel-group clinical trial, shows little statistical difference between the methadone and buprenorphine treated groups [79]. In terms of treatment and transition from one drug to another, Johnson et al. [80] described a transition protocol to change from methadone therapy to buprenorphine, either due to unacceptability or ineffective treatment with the former. In that paper, the authors reported that more than 80% of women taking buprenorphine were satisfied with the treatment, and only one out of twenty women included in the study did not continue the treatment after the transition.

Other pharmacological treatments include using naltrexone, a nonselective opioid antagonist used more commonly in non-pregnant opioid abusers to help their efforts in maintaining abstinence [71]. It is reported that although its oral dosage form does not have significantly better results than placebo, its long-acting injectable formula may have favorable results in the treatment of opioid addiction [71,81]. However, little information exists regarding its safety during pregnancy, and the risk of relapse is increased in these situations [81]. Lastly, naloxone is an opioid antagonist used to reverse effects of opioid overdose, and useful only in these cases in pregnant women [71].

7. Neonatal Abstinence Syndrome – Treatment

After the infant is born and NAS symptoms start to appear, a diagnosis must be made. In the case of a positive NAS diagnosis, appropriate treatment(s) should follow as soon as possible. The initial treatment should be primarily supportive, avoiding exposure of the infant to any unnecessary drugs with consequent risks [82]. In the case where this approach is not enough, and if the symptoms worsen, opioids should be the drugs of choice, as they have been first line therapy for over 40 years [83]. Using these compounds, the resolution of this syndrome is faster than with other options, with the advantage of alleviating some symptoms (e.g., reducing the frequency of seizures) [84]. Options such as opioid tincture and paregoric opium were used in the past, with morphine becoming more commonly used in these treatments since it has a fast titration and considerably reduces withdrawal symptoms [83]. The use of paregoric (camphorated tincture of opium) has been stopped, due to its high percentage of ethanol and other toxic excipients; the use of other drugs, such as naloxone, has stopped as well, due to the possibility of seizures. Benzodiazepines and chlorpromazine have been tested as well, but their use is not recommended because of their long half-life and possible adverse effects on the neonate [85]. Methadone and buprenorphine, similar to what is seen in the treatment of addicted pregnant women, are now the most common choices [84,86,87]. Methadone, in comparison to morphine treatment, was reported by Brown et al. [87] to have resulted in a shorter length of treatment. In their study, the authors observed that infants were on methadone treatment for 14 days, while with morphine it lasted for 21 days. In this randomized, double-masked trial, the results of methadone therapy were found to be overall better than those of morphine [87]. Despite the fact

that both morphine and methadone therapy still remaining as the standard for NAS care, there are known adverse effects related to the use of both drugs. These effects pose a risk to users, namely in the case of significant respiratory depression and slowed gastrointestinal motility, which may lead to feeding intolerance [83]. This highlights the need to closely monitor the infant under treatment to be able to quickly detect and solve any problems that may arise. Safer treatment alternatives are being continuously researched, leading to a cohort study performed in 2015 where a comparison between a pilot buprenorphine therapy and methadone treatment for NAS was done [86]. In this study, a similar duration to the one reported by Brown et al. [87] was observed. The reported length of methadone treatment in this study was 14 days. In comparison, the duration of the treatment with buprenorphine was 9.4 days, considerably lower when compared to methadone. In addition to that, hospital stay was also slightly shorter with buprenorphine [86]. Moreover, no significant adverse effects were observed in any of the groups [86]. In another clinical trial, Kraft et al. reported a shorter length of hospital stay when comparing buprenorphine and morphine therapies for the treatment of NAS. A median duration of 15 days in the buprenorphine group compared to 28 days in the morphine group showed a comparable difference, similar to what was described previously in other cited studies [88]. What stands out in this clinical trial is the reference to a slight difference in respiratory rate between the two groups. The mean respiratory rate in the morphine group was 4.4 breaths per minute lower than buprenorphine, indicating that this last opioid agonist may be safer than morphine [88]. Despite all this, it is important to note that buprenorphine formulations usually have ethanol, which is highly unadvised to be administered to an infant [26].

Additionally, adjunctive therapy is commonly used to accelerate treatment and reduce the length of hospital stay. Options such as phenobarbital, clonidine, diazepam, and chlorpromazine were tested. As stated before, diazepam was reported to be associated with a number of concerning adverse effects as well as withdrawal symptoms after treatment [89], similarly to what occurs with chlorpromazine, which has been associated to cerebellar dysfunction as well as hematological problems [82]. In the case of clonidine, a randomized clinical trial performed between 2002 and 2005, where 80 infants were enrolled, showed a significant decrease (27%) in length of therapy (when compared to placebo), lower dosages of opioid drug needed for treatment, and no treatment failure in the clonidine group. Moreover, few adverse effects during hospital stay were reported, although 3 cases of death happened after hospital discharge and before 6 months of age, but were not related to treatment [90]. In 2013, a prospective randomized clinical trial compared both clonidine and phenobarbital as adjunctive therapy. Morphine sulfate was used as the main drug for therapy. When compared, phenobarbital had clinically shorter, but not significant, inpatient time, whereas clonidine had shorter overall therapy time, proving to be a viable alternative. Furthermore, little adverse effects were associated with clonidine, and no mortality was observed during the clinical trial [91]. In another study performed between 2003 and 2006, additional data favorable to the use of clonidine was reported. However, in this case, the drug was used as main prevention and treatment therapy in 14 infants born from opioid dependent mothers [92]. While this study was performed in a very small population, it corroborates the fact that clonidine use is of value in the treatment of NAS. In the case of phenobarbital, Osborn et al. reported in their review paper that phenobarbital has been shown to be better in supportive therapy in the treatment of NAS, as the reduction of symptoms and the prevention of treatment failure is higher when using this drug. However, and as the authors concluded, phenobarbital has not been shown to be superior to opioids [84]. Nonetheless, as adjunctive therapy phenobarbital has its value as seen in the study where it was compared to clonidine, and the former was seen to reduce inpatient time [91]. Moreover, in a study performed by Coyle et al. [93] phenobarbital was used together with diluted tincture of opium (DTO), and the results were compared to those obtained with DTO alone. Treatment with phenobarbital was reported to have reduced length of stay by 48%, as well as shorter prevalence time of severe withdrawal symptoms.

Finally, in a more recent study, laser acupuncture was used as adjunctive therapy to oral morphine. Raith et al.[94] published a study where this kind of therapy was used in 28 newborns, according to a predefined protocol so that every infant had the same treatment and procedures, as well as the same acupuncture points. The duration of the acupuncture therapy was the same as the oral morphine. A significant reduction in the duration treatment between the group treated with laser acupuncture and the control group was observed (20 versus 39 days) as well as length of hospital stay (35 versus 50 days). This therapy was well tolerated, no adverse effects were observed, nor negative feedback from parents or hospital staff was reported.

8. Healthcare Professionals' Attitudes

First, and as pointed out in the beginning of this review, the opioid epidemic seen today is a consequence of an exceeding number of prescriptions of these drugs. Together with heroin consumption by pregnant women, this has led to an increase in NAS cases over the last two decades. Changes need to be made in terms of prescription, and healthcare professionals need to be aware of the risks of prescribing opioids to pregnant women. Also, these women need to be informed of the possible consequences that the prolonged use of these drugs can have in their infant. Even codeine, often regarded as a safer choice in the opioid group due to its relatively weak analgesic action compared to other opioids, has its risks as previously described. Prevention is the best way to treat a disease; therefore, making prescribers and opioid users aware of the risks to the infant of these actions is the first step in reducing the number of cases. CDC has recently published a guideline in order to fill in the gaps in terms of opioid prescription [5], and as a probable consequence, the number of cases has decreased in the last 3 to 4 years. Nonetheless, this number is still worryingly high [3].

Second, pregnant women are not actively submitted to exams for detection of opioid drugs, unless there is some information indicating that they may be chronic opioid users. Routine urine and meconium exams should be the norm, so that a possible addiction problem is identified and the chances of the infant having NAS are assessed. These exams are non-invasive, and are relatively quick to perform, making them an easy way to detect drug metabolites and treat the user's addiction as well as reduce possible infant's NAS symptoms post-partum. Adding to this, routine interviews should be performed. In a study, Romisher et al [95] reported that nurses describe the relationship with the parents being lackluster. Nurses were seen as if holding a grudge against the parents for selfishness, irresponsibility, and feeling no remorse for others. Moreover, mothers in routine interviews also report the lack of knowledge about these problems from the nurses' side. In addition to also being judged, they reported that their infants were treated in a different way, due to the judgments created from the fact that the mother had an addiction problem. In this study, 57% of the nurses disagreed/strongly disagreed that the mother was to blame for the infant's symptoms, while 80% described tension between them and mothers due to the lack of involvement in the care of their infants. Despite this, 70% felt responsible for caring for the mother as well. In terms of knowledge, despite most being aware about NAS (93%), a great majority (75%) had little information on outpatient treatment.

Not only does this data show that there are still a lot of uninformed healthcare professionals on the subject, but also that standardized treatment methods are not common for NAS yet. Less than half of the participants in this study (48%) report adequate practice guidelines having been created [95]. Another identified problem was that most of the nurses thought the neonatal intensive care unit (NICU) was inappropriate for the treatment of newborns with NAS. This highlights the fact that newborns with NAS have special needs. Additionally, they refer that there is a difference between the treatment and time consumed by an infant with withdrawal symptoms, when compared to infants that are usually taken to the NICU. Consequently, most relevant issues outlined in this study were environmental issues, relationships with the mother, and inconsistencies in care. One of the most important factors that may influence these numbers

is information. If both mothers and healthcare professionals are better informed, measures can be taken at earlier stages in order to prevent NAS.

9. Conclusions and Future Perspectives

NAS is a syndrome affecting infants born from opioid addicted mothers. One of the main causes of the increasing number of addicted pregnant women is the excess of opioid prescriptions seen nowadays. Research strategies need to take into consideration that a large number of mothers are not in a supervised maintenance program and are actually poly-drug users.

Less opioid prescriptions, earlier addiction detection, psychological support for the mothers, and a better relationship between mothers and nurses can lead to a better and more appropriate treatment for the infant. These are the goals that should be aimed to be achieved, and a lot of this can be obtained with an increased awareness of everyone involved in the process. One of the occasions where this can be properly done is during routine pregnancy appointments, where questions about this topic should be made, as well as referral to counseling. This is the first point that should be improved in the future. Concerning the detection of opioid exposure, the use of biological specimens for the detection of biomarkers is undoubtedly a valuable tool, but further studies are needed for some specimens, namely concerning the correlation of metabolites and/or biomarker' concentrations in the different samples.

Another important factor is the treatment of both the addiction on the mother as well as NAS on the infant. A lack of standardized pharmacological treatment is seen across most literature. However, there is generally agreement concerning treating the mother's addiction, and the most commonly used drugs are methadone and buprenorphine, with the latter showing better results in terms of safety and severity of withdrawal symptoms on the infant. In terms of NAS treatment, support therapy is usually the first choice.

The development of guidelines and standardization of treatment worldwide is deemed necessary for improved outcomes in both the mother and the infant, and there is now plenty of information regarding opioid drugs used in the treatment of withdrawal symptoms; however, in most literature, information on the long-term effects of this type of medication is missing. Not only that, but most of the studies that exist are based in small populations. Larger studies need to be performed to assure the safety of pharmacological treatment for NAS, as well as long term studies to access its effect on the development of the infant.

One relevant factor that seems mostly unexplored is the influence of genetics on the severity of NAS. One study from 2017 explores this possibility, and a total of seven sets of twins born from opioid addicted mothers were included. Five sets of twins born were concordant while the other 2 were non-concordant. However, as the size of this study is small, more concrete conclusions were not drawn [96]. In 2005, as previously described, a case of codeine-related death from a breastfed infant was reported. The authors discussed metabolism genetics of the mother, and since she was a fast metabolizer, codeine was quickly converted to morphine, resulting in the poisoning of the infant [17]. Genetics seems to be one of the most unexplored factors in the literature, and research around it should be done to improve treatment and better predict symptoms and pregnancy outcomes after exposure of the infant to opioids. Lastly, an innovative way of adjunctive therapy, laser acupuncture, was a plausible alternative as adjunctive therapy.

As pointed out, healthcare professionals are seemingly misinformed and relatively unprepared to prevent and deal with opioid addicted pregnancies, as well as infants born with NAS. Therefore, guidelines and a standardization of treatment should be created in order to reduce the number of cases, and improve outcomes of opioid addiction during pregnancy. Future research must focus on assessment tool needs in order to have strong clinimetric, rather than psychometric, properties. The current lack of education of the many disciplines involved in the assessment and treatment of drug dependence during pregnancy and NAS makes it difficult for clinicians and researchers to approach this epidemic, and to avoid the potential detrimental consequences to the maternal/infant dyad. Clinicians, researchers, and government funding

agencies need to combine their expertise to provide adequate education and treatment protocols for drug-dependent pregnant women and their infants with NAS. Due to this chronic relapsing disease with the potential to increase the intergenerational transmission of drug dependence and potentiate the epidemic, pregnant women and their infants will not live a full and healthy life.

Funding: “This research was funded by the FEDER funds through POCI-COMPETE 2020 – Operational Programme Competitiveness and Internationalization, on their Eixo I – Reinforcement of investigation, from technologic development and innovation grant number (Project POCI-01-0145-FEDER-007491) and with National Funds with FCT – Fundação para a Ciência e a Tecnologia grant number (Project UID/Multi/00709/2013).”

Conflicts of Interest: Declare conflicts of interest or state “The authors declare no conflict of interest.”

References

1. Gomes, T.; Khuu, W.; Martins, D.; Tadrous, M.; Mamdani, M.M.; Paterson, J.M.; Juurlink, D.N. Contributions of prescribed and non-prescribed opioids to opioid related deaths: Population based cohort study in Ontario, Canada. *BMJ* **2018**, *362*, k3207, doi:10.1136/bmj.k3207.
2. Sites, B.D.; Beach, M.L.; Davis, M.A. Increases in the use of prescription opioid analgesics and the lack of improvement in disability metrics among users. *Reg. Anesth. Pain Med.* **2014**, *39*, 6–12.
3. Centre for Disease Control and Prevention U.S. Opioid Prescribing Rate Maps Available online: <https://www.cdc.gov/drugoverdose/maps/rxrate-maps.html> (accessed on 20 October 2018).
4. Hamunen, K.; Paakkari, P.; Kalso, E. Trends in opioid consumption in the Nordic countries 2002–2006. *Eur. J. Pain* **2009**, *13*, 954–962.
5. Dowell, D.; Haegerich, T.; Chou, R. CDC Guideline for Prescribing Opioids for Chronic Pain—United States, 2016 Morbidity and Mortality Weekly Report. *JAMA* **2016**, *315*, 1624–1645.
6. Nicol, A.L.; Hurley, R.W.; Benzon, H.T. Alternatives to Opioids in the Pharmacologic Management of Chronic Pain Syndromes: A Narrative Review of Randomized, Controlled, and Blinded Clinical Trials. *Anesth. Analg.* **2017**, *125*, 1682–1703.
7. Griffiths, S.K.; Campbell, J.P. Placental structure, function and drug transfer. *Contin. Educ. Anaesth. Crit. Care Pain* **2015**, *15*, 84–89.
8. Patrick, S.W.; Dudley, J.; Martin, P.R.; Harrell, F.E.; Warren, M.D.; Hartmann, K.E.; Ely, E.W.; Grijalva, C.G.; Cooper, W.O. Prescription Opioid Epidemic and Infant Outcomes. *Pediatrics* **2015**, *135*, 842–850.
9. Desai, R.J.; Huybrechts, K.F.; Hernandez-Diaz, S.; Mogun, H.; Paterno, E.; Kaltenbach, K.; Kerzner, L.S.; Bateman, B.T. Exposure to prescription opioid analgesics in utero and risk of neonatal abstinence syndrome: population based cohort study. *BMJ* **2015**, *350*, h2102, doi:10.1136/bmj.h2102.
10. Jones, H.E.; Finnegan, L.P.; Kaltenbach, K. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence in pregnancy. *Drugs* **2012**, *72*, 747–757.
11. Kayemba-Kay’s, S.; Laclede, J.P. Buprenorphine withdrawal syndrome in newborns: A report of 13 cases. *Addiction* **2003**, *98*, 1599–1604.
12. Zelson, C.; Lee, S.J.; Casalino, M. Neonatal Narcotic Addiction. *N. Engl. J. Med.* **1973**, *289*, 1216–1220.
13. Regan, J.; Chambers, F.; Gorman, W.; MacSullivan, R. Neonatal abstinence syndrome due to prolonged administration of fentanyl in pregnancy. *BJOG Int. J. Obstet. Gynaecol.* **2000**, *107*, 570–572.
14. Van Leeuwen, G.; Guthrie, R.; Stange, F. Narcotic Withdrawal Reaction in a Newborn Infant Due to Codeine. *Pediatrics* **1965**, *36*, 635–636.
15. Khan, K.; Chang, J. Neonatal abstinence syndrome due to codeine. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* **1997**, *76*, F59–F60.
16. Nezvalová-Henriksen, K.; Spigset, O.; Nordeng, H. Effects of codeine on pregnancy outcome: Results from a large population-based cohort study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2011**, *67*, 1253–1261.
17. Koren, G.; Cairns, J.; Chitayat, D.; Gaedigk, A.; Leeder, S.J. Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate of a codeine-prescribed mother. *Lancet* **2006**, *368*, 704, doi:10.1016/S0140-6736(06)9255-6.

18. Quiding, H.; Olsson, G.L.; Boreus, L.O.; Bondesson, U. Infants and young children metabolise codeine to morphine. A study after single and repeated rectal administration. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **1992**, *33*, 45–49.
19. Namboodiri, V.; George, S.; Boulay, S.; Fair, M. Pregnant heroin addict: what about the baby? *BMJ Case Rep.* **2010**, *2010*, doi:10.1136/bcr.09.2009.2246.
20. Davidson, L.; Rawat, M.; Stojanovski, S.; Chandrasekharan, P. Natural drugs, not so natural effects: Neonatal abstinence syndrome secondary to 'kratom.' *J. Neonatal Perinatal Med.* **2018**, *1–4*, doi:10.3233/NPM-1863.
21. Singh, D.; Müller, C.P.; Vicknasingam, B.K. Kratom (*Mitragyna speciosa*) dependence, withdrawal symptoms and craving in regular users. *Drug Alcohol Depend.* **2014**, *139*, 132–137.
22. Umer, A.; Loudin, S.; Maxwell, S.; Lilly, C.; Stabler, M.E.; Cottrell, L.; Hamilton, C.; Breyel, J.; Mullins, C.; John, C. Capturing the statewide incidence of neonatal abstinence syndrome in real time: the West Virginia experience. *Pediatr. Res.* **2018**, *1–5*, doi:10.1038/s41390-018-0172-z.
23. Kirtisudha Mishra, K.; Chopra, N.; Dudeja, A.; Datta, V.; Saili, A.; Dutta, A.K. Neonatal abstinence syndrome. *Kathmandu Univ. Med. J.* **2010**, *8*, 426–428.
24. Shukla, S.; Gomez, E. *Perinatal Drug Abuse and Neonatal Drug Withdrawal*; StatPearls Publishing: Treasure Island, USA, 2018.
25. Finnegan, L.; Connaughton, J.F., Jr.; Kron, R.E.; Emich, J.P. Neonatal abstinence syndrome: Assessment and management. *Addict. Dis.* **1975**, *2*, 141–158.
26. Raffaelli, G.; Cavallaro, G.; Allegaert, K.; Wildschut, E.D.; Fumagalli, M.; Agosti, M.; Tibboel, D.; Mosca, F. Neonatal Abstinence Syndrome: Update on Diagnostic and Therapeutic Strategies. *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.* **2017**, *37*, 814–823.
27. Zimmermann-Baer, U.; Nötzli, U.; Rentsch, K.; Bucher, H.U. Finnegan neonatal abstinence scoring system: Normal values for first 3 days and weeks 5–6 in non-addicted infants. *Addiction* **2010**, *105*, 524–528.
28. U.S. National Library of Medicine Apgar Score. Available online: <https://medlineplus.gov/ency/article/003402.htm> (accessed on 6 December 2018).
29. Grossman, M.R.; Lipshaw, M.J.; Osborn, R.R.; Berkowitz, A.K. A Novel Approach to Assessing Infants With Neonatal Abstinence Syndrome. *Hosp. Pediatr.* **2018**, *8*, 1–6.
30. Concheiro, M.; Huestis, M.A. Drug exposure during pregnancy: Analytical methods and toxicological findings. *Bioanalysis* **2018**, *10*, 587–606.
31. Concheiro-Guisan, A.; Concheiro, M. Bioanalysis during pregnancy: Recent advances and novel sampling strategies. *Bioanalysis* **2014**, *6*, 3133–3153.
32. Gallardo, E.; Queiroz, J.A. The role of alternative specimens in toxicological analysis. *Biomed. Chromatogr.* **2008**, *22*, 795–821.
33. Barroso, M.; Gallardo, E.; Vieira, D.N.; Queiroz, J.A.; López-Rivadulla, M. Bioanalytical procedures and recent developments in the determination of opiates/opioids in human biological samples. *Anal. Bioanal. Chem.* **2011**, *400*, 1665–1690.
34. Queiroz, J.A.; Gallardo, E.; Barroso, M. What are the recent advances in forensic oral fluid bioanalysis? *Bioanalysis* **2013**, *5*, 2077–2079.
35. Enders, J.R.; McIntire, G.L. A Dilute-and-Shoot LC–MS Method for Quantitating Opioids in Oral Fluid. *J. Anal. Toxicol.* **2015**, *39*, 662–667.
36. Di Rago, M.; Chu, M.; Rodda, L.N.; Jenkins, E.; Kotsos, A.; Gerostamoulos, D. Ultra-rapid targeted analysis of 40 drugs of abuse in oral fluid by LC-MS/MS using carbon-13 isotopes of methamphetamine and MDMA to reduce detector saturation. *Anal. Bioanal. Chem.* **2016**, *408*, 3737–3749.
37. Montesano, C.; Simeoni, M.C.; Curini, R.; Sergi, M.; Lo Sterzo, C.; Compagnone, D. Determination of illicit drugs and metabolites in oral fluid by microextraction on packed sorbent coupled with LC-MS/MS. *Anal. Bioanal. Chem.* **2015**, *407*, 3647–3658.
38. Liu, H.C.; Lee, H.T.; Hsu, Y.C.; Huang, M.H.; Liu, R.H.; Chen, T.J.; Lin, D.L. Direct injection LC-MS-MS analysis of opiates, methamphetamine, buprenorphine, methadone and their metabolites in oral fluid from substitution therapy patients. *J. Anal. Toxicol.* **2015**, *39*, 472–480.
39. Gallardo, E.; Barroso, M.; Queiroz, J.A. LC-MS: A powerful tool in workplace drug testing. *Drug Test. Anal.* **2009**, *1*, 109–115.

40. Concheiro, M.; Shakleya, D.M.; Huestis, M.A. Simultaneous analysis of buprenorphine, methadone, cocaine, opiates and nicotine metabolites in sweat by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Anal. Bioanal. Chem.* **2011**, *400*, 69–78.
41. Concheiro, M.; Jones, H.E.; Johnson, R.E.; Choo, R.; Huestis, M.A. Preliminary Buprenorphine Sublingual Tablet Pharmacokinetic Data in Plasma, Oral Fluid, and Sweat During Treatment of Opioid-Dependent Pregnant Women. *Ther. Drug Monit.* **2011**, *33*, 619–626.
42. Koster, R.A.; Alffenaar, J.-W.C.; Greijdanus, B.; VanDerNagel, J.E.L.; Uges, D.R.A. Application of Sweat Patch Screening for 16 Drugs and Metabolites Using a Fast and Highly Selective LC-MS/MS Method. *Ther. Drug Monit.* **2014**, *36*, 35–45.
43. Shu, I.; Jones, J.; Jones, M.; Lewis, D.; Negrusz, A. Detection of Drugs in Nails: Three Year Experience. *J. Anal. Toxicol.* **2015**, *39*, 624–628.
44. Baumgartner, M.R. Nails: an adequate alternative matrix in forensic toxicology for drug analysis? *Bioanalysis*. **2014**, *6*, 2189-2191.
45. Davies, S.; Johnston, A.; Holt, D. *Forensic Toxicology: Drug Use and Misuse*; Royal Society of Chemistry: Cambridge, UK, 2016.
46. Erpolat, S.; Eser, A.; Kaygusuz, I.; Balci, H.; Kosus, A.; Kosus, N. Nail alterations during pregnancy: A clinical study. *Int. J. Dermatol.* **2016**, *55*, 1172–1175.
47. Mari, F.; Politi, L.; Bertol, E. Nails of newborns in monitoring drug exposure during pregnancy. *Forensic Sci. Int.* **2008**, *179*, 176–180.
48. Solimini, R.; Minutillo, A.; Kyriakou, C.; Pichini, S.; Busardo, R.P. Nails in Forensic Toxicology: An Update. *Curr. Pharm. Des.* **2017**, *23*, 5468–5479.
49. Cappelle, D.; Yegles, M.; Neels, H.; van Nuijs, A.L.N.; De Doncker, M.; Maudens, K.; Covaci, A.; Crunelle, C.L. Nail analysis for the detection of drugs of abuse and pharmaceuticals: A review. *Forensic Toxicol.* **2015**, *33*, 12–36.
50. Shen, M.; Chen, H.; Xiang, P. Determination of opiates in human fingernail—Comparison to hair. *J. Chromatogr. B* **2014**, *967*, 84–89.
51. Cappelle, D.; De Doncker, M.; Gys, C.; Krysiak, K.; De Keukeleire, S.; Maho, W.; Crunelle, C.L.; Dom, G.; Covaci, A.; van Nuijs, A.L.N.; et al. A straightforward, validated liquid chromatography coupled to tandem mass spectrometry method for the simultaneous detection of nine drugs of abuse and their metabolites in hair and nails. *Anal. Chim. Acta* **2017**, *960*, 101–109.
52. Barroso, M.; Gallardo, E. Hair analysis for forensic applications: is the future bright? *Bioanalysis* **2013**, *6*, 1–3.
53. Barroso, M.; Gallardo, E.; Vieira, D.N.; López-Rivadulla, M.; Queiroz, J.A. Hair: A complementary source of bioanalytical information in forensic toxicology. *Bioanalysis* **2010**, *3*, 67–79.
54. Oppolzer, D.; Barroso, M.; Gallardo, E. Bioanalytical procedures and developments in the determination of alcohol biomarkers in biological specimens. *Bioanalysis* **2016**, *8*, 229–251.
55. Lynfield, Y.L. Effect of Pregnancy on the Human Hair Cycle. *J. Invest. Dermatol.* **1960**, *35*, 323–327.
56. Farst, K.J.; Valentine, J.L.; Hall, R.W. Drug testing for newborn exposure to illicit substances in pregnancy: pitfalls and pearls. *Int. J. Pediatr.* **2011**;2011:951616.
57. Society of Hair Testing Recommendations for Hair Testing in Forensic Cases Society of Hair Testing Criteria for mass spectrometric analysis. Available online: http://www.soht.org/pdf/Consensus_on_Hair_Analysis.pdf (accessed on 12 December 2018).
58. Kim, J.; Ji, D.; Kang, S.; Park, M.; Yang, W.; Kim, E.; Choi, H.; Lee, S. Simultaneous determination of 18 abused opioids and metabolites in human hair using LC-MS/MS and illegal opioids abuse proven by hair analysis. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2014**, *89*, 99–105.
59. Shah, I.; Petroczi, A.; Uvacek, M.; Ránky, M.; Naughton, D.P. Hair-based rapid analyses for multiple drugs in forensics and doping: Application of dynamic multiple reaction monitoring with LC-MS/MS. *Chem. Cent. J.* **2014**, *8*, 73, doi:10.1186/s13065-014-0073-0.
60. Imbert, L.; Dulaurent, S.; Mercerolle, M.; Morichon, J.; Lachâtre, G.; Gaulier, J.M. Development and validation of a single LC-MS/MS assay following SPE for simultaneous hair analysis of amphetamines, opiates, cocaine and metabolites. *Forensic Sci. Int.* **2014**, *234*, 132–138.

61. Fisichella, M.; Morini, L.; Sempio, C.; Groppi, A. Validation of a multi-analyte LC-MS/MS method for screening and quantification of 87 psychoactive drugs and their metabolites in hair. *Anal. Bioanal. Chem.* **2014**, *406*, 3497–506.
62. Montesano, C.; Johansen, S.S.; Nielsen, M.K.K. Validation of a method for the targeted analysis of 96 drugs in hair by UPLC-MS/MS. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2014**, *88*, 295–306.
63. Gray, T.; Huestis, M. Bioanalytical procedures for monitoring in utero drug exposure. *Anal. Bioanal. Chem.* **2007**, *388*, 1455–1465.
64. Burd, L.; Hofer, R. Biomarkers for detection of prenatal alcohol exposure: A critical review of fatty acid ethyl esters in meconium. *Birth Defects Res. Part A Clin. Mol. Teratol.* **2008**, *82*, 487–493.
65. McMillin, G.A.; Wood, K.E.; Strathmann, F.G.; Krasowski, M.D. Patterns of Drugs and Drug Metabolites Observed in Meconium: What Do They Mean? *Ther. Drug Monit.* **2015**, *37*, 568–580.
66. Marin, S.J.; McMillin, G.A. Quantitation of Total Buprenorphine and Norbuprenorphine in Meconium by LC-MS/MS BT—Clinical Applications of Mass Spectrometry in Drug Analysis: Methods and Protocols. In *Methods in Molecular Biology*; Garg, U., Ed.; Springer: New York, NY, USA, 2016; pp. 59–68, ISBN 978-1-4939-3252-8.
67. Concheiro, M.; Lendoiro, E.; Castro, A.; González-Colmenero, E.; Concheiro-Guisan, A.; Peñas-Silva, P.; Macias-Cortiña, M.; Cruz-Landeira, A.; López-Rivadulla, M. Bioanalysis for cocaine, opiates, methadone, and amphetamines exposure detection during pregnancy. *Drug Test. Anal.* **2016**, *9*, 898–904.
68. Concheiro, M.; González-Colmenero, E.; Lendoiro, E.; Concheiro-Guisán, A.; de Castro, A.; Cruz-Landeira, A.; López-Rivadulla, M. Alternative Matrices for Cocaine, Heroin, and Methadone In Utero Drug Exposure Detection. *Ther. Drug Monit.* **2013**, *35*, 502–509.
69. de Castro, A.; Díaz, A.; Piñeiro, B.; Lendoiro, E.; Cruz, A.; López-Rivadulla, M.; Concheiro, M. Simultaneous determination of opiates, methadone, amphetamines, cocaine, and metabolites in human placenta and umbilical cord by LC-MS/MS. *Anal. Bioanal. Chem.* **2013**, *405*, 4295–4305.
70. Bell, J.; Towers, C.V.; Hennessy, M.D.; Heitzman, C.; Smith, B.; Chattin, K. Detoxification from opiate drugs during pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **2016**, *215*, 374.e1–374.e6.
71. American College of Obstetricians and Gynecologists. *ACOG Committee Opinion: Opioid Use and Opioid Use Disorder in Pregnancy*; The American College of Obstetricians and Gynecologist: Washington, USA, 2017.
72. Saia, K.A.; Schiff, D.; Wachman, E.M.; Mehta, P.; Vilkins, A.; Sia, M.; Price, J.; Samura, T.; DeAngelis, J.; Jackson, C.V.; et al. Caring for Pregnant Women with Opioid Use Disorder in the USA: Expanding and Improving Treatment. *Curr. Obstet. Gynecol. Rep.* **2016**, *5*, 257–263.
73. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction Pregnancy and opioid use: strategies for treatment. Available online: http://www.emcdda.europa.eu/attachements.cfm/att_232995_EN_TDAU14006ENN.pdf (accessed on 12 September 2018).
74. Meyer, M.C.; Johnston, A.M.; Crocker, A.M.; Heil, S.H. Methadone and buprenorphine for opioid dependence during pregnancy: A retrospective cohort study. *J. Addict. Med.* **2015**, *9*, 81–86.
75. Fischer, G.; Ortner, R.; Rohrmeister, K.; Jagsch, R.; Baewert, A.; Langer, M.; Aschauer, H. Methadone versus buprenorphine in pregnant addicts: A double-blind, double-dummy comparison study. *Addiction* **2006**, *101*, 275–281.
76. Pani, P.P.; Marenmani, I.; Pirastu, R.; Tagliamonte, A.; Gessa, G.L. Buprenorphine: A controlled clinical trial in the treatment of opioid dependence. *Drug Alcohol Depend.* **2000**, *60*, 39–50.
77. Fischer, G.; Gombas, W.; Eder, H.; Jagsch, R.; Peterzell, A.; Stuhlinger, G.; Pezawas, L.; Aschauer, H.N.; Kasper, S. Buprenorphine versus methadone maintenance for the treatment of opioid dependence. *Addiction* **1999**, *94*, 1337–1347.
78. Tolia, V.N.; Murthy, K.; Bennett, M.M.; Miller, E.S.; Benjamin, D.K.; Smith, P.B.; Clark, R.H. Antenatal methadone vs. buprenorphine exposure and length of hospital stay in infants admitted to the intensive care unit with neonatal abstinence syndrome. *J. Perinatol.* **2018**, *38*, 75–79.
79. Jones, H.E.; Fischer, G.; Heil, S.H.; Kaltenbach, K.; Martin, P.R.; Coyle, M.G.; Selby, P.; Stine, S.M.; O’Grady, K.E.; Arria, A.M. Maternal Opioid Treatment: Human Experimental Research (MOTHER)—approach, issues and lessons learned. *Addiction* **2012**, *107*, 28–35.

80. Johnson, S.; Martin, P.R. Transitioning from methadone to buprenorphine maintenance in management of opioid use disorder during pregnancy. *Am. J. Drug Alcohol Abuse* **2018**, *44*, 310–316.
81. Jones, H.E.; Chisolm, M.S.; Jansson, L.M.; Terplan, M. Naltrexone in the treatment of opioid-dependent pregnant women: The case for a considered and measured approach to research. *Addiction* **2013**, *108*, 233–247.
82. Committee on Bioethics American Academy of Pediatrics. *Pediatrics* **1998**, *101*, 723–728.
83. McPherson, C. Pharmacotherapy for Neonatal Abstinence Syndrome: Choosing the Right Opioid or No Opioid at All. *Neonatal Netw.* **2016**, *35*, 314–320.
84. Osborn, D.A.; Jeffery, H.E.; Cole, M.J. Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2010**, *10*, CD002059.
85. Lee, J.; Hulman, S.; Musci, M.; Stang, E. Neonatal Abstinence Syndrome: Influence of a Combined Inpatient/Outpatient Methadone Treatment Regimen on the Average Length of Stay of a Medicaid NICU Population. *Popul. Health Manag.* **2015**, *18*, 392–397.
86. Hall, E.S.; Isemann, B.T.; Wexelblatt, S.L.; Meitzen-Derr, J.; Wiles, J.R.; Harvey, S.; Akinbi, H.T. A Cohort Comparison of Buprenorphine versus Methadone Treatment for Neonatal Abstinence Syndrome. *J. Pediatr.* **2016**, *170*, 39–44.
87. Brown, M.S.; Hayes, M.J.; Thornton, L.M. Methadone versus morphine for treatment of neonatal abstinence syndrome: A prospective randomized clinical trial. *J. Perinatol.* **2015**, *35*, 278–283.
88. Bishop, B.M. Buprenorphine for the Treatment of Neonatal Abstinence Syndrome. *J. Pharm. Technol.* **2018**, *34*, 266–272.
89. Tran, J.H. Treatment of neonatal abstinence syndrome. *J. Pediatr. Heal. Care* **1999**, *13*, 295–300.
90. Agthe, A.G.; Kim, G.R.; Mathias, K.B.; Hendrix, C.W.; Chavez-Valdez, R.; Jansson, L.; Lewis, T.R.; Yaster, M.; Gauda, E.B. Clonidine as an Adjunct Therapy to Opioids for Neonatal Abstinence Syndrome: A Randomized, Controlled Trial. *Pediatrics* **2009**, *123*, e849–e856.
91. Surran, B.; Visintainer, P.; Chamberlain, S.; Kopcza, K.; Shah, B.; Singh, R. Efficacy of clonidine versus phenobarbital in reducing neonatal morphine sulfate therapy days for neonatal abstinence syndrome. A prospective randomized clinical trial. *J. Perinatol.* **2013**, *33*, 954–959.
92. Leikin, J.B.; MacKendrick, W.P.; Maloney, G.E.; Rhee, J.W.; Farrell, E.; Wahl, M.; Kelly, K. Use of clonidine in the prevention and management of neonatal abstinence syndrome. *Clin. Toxicol.* **2009**, *47*, 551–555.
93. Coyle, M.G.; Ferguson, A.; Lagasse, L.; Oh, W.; Lester, B. Diluted tincture of opium (DTO) and phenobarbital versus DTO alone for neonatal opiate withdrawal in term infants. *J. Pediatr.* **2002**, *140*, 561–564.
94. Raith, W.; Schmlblzer, G.M.; Resch, B.; Reiterer, F.; Avian, A.; Koestenberger, M.; Urlesberger, B. Laser Acupuncture for Neonatal Abstinence Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* **2015**, *136*, 876–884.
95. Romisher, R.; Hill, D.; Cong, X. Neonatal Abstinence Syndrome: Exploring Nurses' Attitudes, Knowledge, and Practice. *Adv. Neonatal Care* **2018**, *18*, E3–E11.
96. Pandey, R.; Pandey Sapkota, N.; Kumar, D. Neonatal Abstinence Syndrome: Twins Case Series. *Front. Pediatr.* **2017**, *5*, 3–6.



© 2019 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license

(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Anexo II - “Projeto Via Verde do Medicamento”: Lista de medicamentos abrangidos, válida desde 16 de abril de 2018.

Medicamento	Nº registo
Symbicort 80/4,5µg/dose	3515087
Symbicort 160/4,5µg/dose	3514080
Symbicort 320/9µg/dose	4073680
Atrovent Unidose	2368280
Spiriva 18µg/dose	3984481
Budenofalk 2mg/dose, espuma retal	5282025
Budenofalk OD, 9mg, granulado GR	5354923
Salofalk, 1g/dose, espuma retal	4275582
Salofalk enemas, 4g/60mL, suspensão retal	4352886
Risperdal Consta 25mg/2mL	4753588
Risperdal Consta 37,5mg/2mL	4753687
Risperdal Consta 50mg/2mL	4753786
Mysoline, 250 mg, comprimido	5637400
Asacol 400mg, 60 comp. GR	8676817
Asacol 800mg, 60 comp. GR	5179627
Innohep 10.000 U.I. Anti-Xa/0,5mL	2816783
Innohep 14.000 U.I. Anti-Xa/0,7mL	2817385
Innohep 18.000 U.I. Anti-Xa/0,9mL	2817989
Sandimmun Neoral 25mg, 50 cáps.	8742718
Sandimmun Neoral 50mg, 30 cáps.	8742768
Sandimmun Neoral 100mg, 50 cáps.	8742726
Lovenox 20mg/0,2mL, 6 unidades	2308682
Lovenox 40mg/0,4mL, 6 unidades	2308781
Lovenox 60mg/0,6mL, 6 unidades	2841781
Lovenox 80mg/0,8mL, 6 unidades	2841989

Anexo III - Algoritmo clínico/árvore de decisão de hipertensão arterial

