



ISSN 2674-8169



Qualis B3
CAPES 2021-2024

Latindex



DOI

Google
Acadêmico

Tratamento para síndrome de abstinência neonatal a opióides: revisão sistemática

Ana Livia Ferreira ¹, Geovana Nabak dos Reis ², Glícia Pereira Resende Silva ³, Mariana Xavier Nogueira Mendes ⁴, Ivan Augusto de Lorena ⁵



<https://doi.org/10.36557/2674-8169.2026v8n5p975-991>

Artigo recebido em 15 Abril e publicado em 15 de Maio de 2026

REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA

RESUMO

Este artigo buscou analisar, por meio de uma revisão sistemática, as evidências relacionadas às estratégias de tratamento da Síndrome de Abstinência Neonatal associada ao uso de opióides, com o objetivo de avaliar a eficácia, segurança e aplicabilidade das intervenções disponíveis. O estudo foi conduzido conforme as diretrizes PRISMA, com formulação da questão norteadora pelo método PICO. A busca foi realizada nas bases BVS, PubMed e Web of Science, utilizando descritores controlados e termos livres relacionados à síndrome, opióides e população neonatal. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais com grupo comparador, sendo selecionados seis estudos após aplicação dos critérios de elegibilidade. A análise dos dados foi realizada de forma qualitativa, em razão da heterogeneidade metodológica entre os estudos. Os resultados demonstraram que não há evidência robusta de superioridade entre os principais fármacos utilizados, como morfina e metadona, em relação à duração do tratamento e tempo de internação. Terapias adjuvantes, como a clonidina, mostraram-se promissoras, embora dependentes de ajustes posológicos. Além disso, intervenções não farmacológicas, como amamentação e alojamento conjunto, estiveram associadas a melhores desfechos clínicos.

Palavras-chave: Síndrome de Abstinência Neonatal; Recém Nascido; Opióides.

Treatment for neonatal opioid withdrawal syndrome: a systematic review

ABSTRACT

This article aimed to analyze, through a systematic review, the evidence related to treatment strategies for Neonatal Abstinence Syndrome associated with opioid use, with the objective of evaluating the efficacy, safety, and applicability of available interventions. The study was conducted in accordance with PRISMA guidelines, with the research question structured using the PICO method. The search was performed in the BVS, PubMed, and Web of Science databases, using controlled descriptors and free terms related to the syndrome, opioids, and neonatal population. Randomized clinical trials and observational studies with a comparison group were included, resulting in six studies after applying eligibility criteria. Data analysis was conducted qualitatively due to methodological heterogeneity among the studies. The results demonstrated no robust evidence of superiority among the main pharmacological agents used, such as morphine and methadone, regarding treatment duration and length of hospital stay. Adjuvant therapies, such as clonidine, showed promising results, although dependent on dosage adjustments. Additionally, non-pharmacological interventions, such as breastfeeding and rooming-in care, were associated with improved clinical outcomes. It is concluded that the management of the syndrome is multifactorial and influenced by clinical and institutional factors, highlighting the need for protocol standardization and the development of more robust studies.

Keywords: Neonatal Abstinence Syndrome; Opioids; Newborn.

Instituição afiliada – “Faculdade Zarns – Pouso Alegre”

Autor correspondente: Geovana Nabak dos Reis – geovana09nabak@gmail.com

This work is licensed under a [Creative Commons Attribution 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)



INTRODUÇÃO

O uso de opioides na gravidez se tornou uma das questões mais urgentes de saúde pública global nesta década, resultando em diversas consequências fisiológicas adversas para o recém-nascido (Jones et al., 2010; Kheradmand et al., 2023). A Síndrome de Abstinência Neonatal (NAS) ou Síndrome de Abstinência de Opioides Neonatal (NOWS) ocorre devido à retirada abrupta de uma fonte externa de opioides, como heroína ou opioides prescritos, durante a gestação. Essa condição é caracterizada, fisiologicamente, pela manipulação de opioides no sistema nervoso central após o nascimento, levando a disfunções neurológicas e autonômicas (Jones et al., 2010; Kheradmand et al., 2023; Patrick et al., 2020).

A incidência de NAS está aumentando rapidamente, com dados mostrando que a prevalência pode ser até cinco vezes maior em diferentes contextos, em linha com a epidemia global de opioides. É imperativo desenvolver melhores políticas de tratamento e evidências (Gaither; Shabanova; Leventhal, 2018; Kheradmand et al., 2023; Patrick et al., 2020), tornando essa síndrome um dos principais problemas a serem monitorados na neonatologia. A qualidade da amamentação também é vital para enfrentar o aumento do número de recém-nascidos afetados.

O diagnóstico e a gravidade da síndrome são geralmente avaliados por meio de escalas de pontuação, como a escala de *Finnegan*, que orientam a iniciação de intervenções farmacológicas em resposta aos sintomas (Ghazanfarpour et al., 2019; Young et al., 2023). Recentemente, observou-se uma mudança de paradigma com a adoção do modelo *Eat Sleep Console* (ESC), que prioriza o tratamento baseado em funções e o cuidado familiar, resultando em menor necessidade de hospitalização e uso de terapia medicamentosa (Pahl et al., 2020; Young et al., 2023).

Embora os meios de suporte ajudem a melhorar os sintomas, a terapia farmacológica torna-se necessária em casos mais graves. A morfina e a metadona são frequentemente utilizadas; no entanto, estudos comparativos sugerem que a buprenorfina (um agonista parcial) pode proporcionar resultados clínicos superiores, com melhor controle dos sintomas e menor duração da internação (Jones et al., 2010; Kushnir et al., 2023; Winter et al., 2023). As diretrizes institucionais e a poli disponibilidade na gravidez, no entanto,

desafiam a padronização desses tratamentos (Kheradmand et al., 2023; Wachman; Schiff; Silverstein, 2018). Além disso, há uma revisão contínua de medicamentos adjuvantes, como fenobarbital e levetiracetam, para prevenir manifestações refratárias (Ghazanfarpour et al., 2019; Kheradmand et al., 2023).

Diante deste cenário de transição nas práticas clínicas, o presente estudo tem como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura acerca dos tratamentos para a síndrome de abstinência neonatal associada ao uso de opioides. Com enfoque na eficácia, segurança e aplicabilidade das intervenções farmacológicas e não farmacológicas, visando consolidar dados robustos que auxiliem na uniformização das condutas e na melhoria dos desfechos neonatais.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão sistemática conduzida de acordo com as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), com o objetivo de avaliar a eficácia e os desfechos clínicos associados às diferentes estratégias farmacológicas utilizadas no tratamento da *NOWS*. A questão norteadora da pesquisa foi formulada utilizando o método PICO, que considera a População (P): recém-nascidos expostos intraútero a opioides, diagnosticados clínicos com síndrome de abstinência neonatal; a Intervenção (I): terapias farmacológicas utilizadas no tratamento da *NOWS*, incluindo opioides como morfina, metadona e buprenorfina, além de agentes não opioides como, fenobarbital e clonidina; Comparação (C): envolve diferentes medicamentos e protocolos de tratamento, além da ausência de comparadores nos estudos analisados; e os Desfechos (O): incluem a duração do uso da substância, a permanência hospitalar e a necessidade de tratamento dos sintomas de abstinência. O protocolo dessa revisão sistemática está registrado na base internacional *PROSPERO*, sob o número CRD420261351726.

A busca foi realizada nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), incluindo *MEDLINE* e *BDENF*, *PubMed* e *Web of Science*. Foram utilizados descritores controlados (*MeSH* e *DeCS*) e termos livres relacionados à síndrome de abstinência neonatal, opioides e população neonatal, combinados por operadores booleanos AND e OR. As

estratégias de busca contemplaram termos como “*Neonatal Abstinence Syndrome*”, “*Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome*”, *NAS*, *NOWS*, associados a “*Opioids*”, *morphine*, *methadone*, *buprenorphine*, entre outros, e “*Infant, Newborn*”, *neonate* e *newborn*. Foram aplicados filtros para ensaios clínicos e disponibilidade de texto completo.

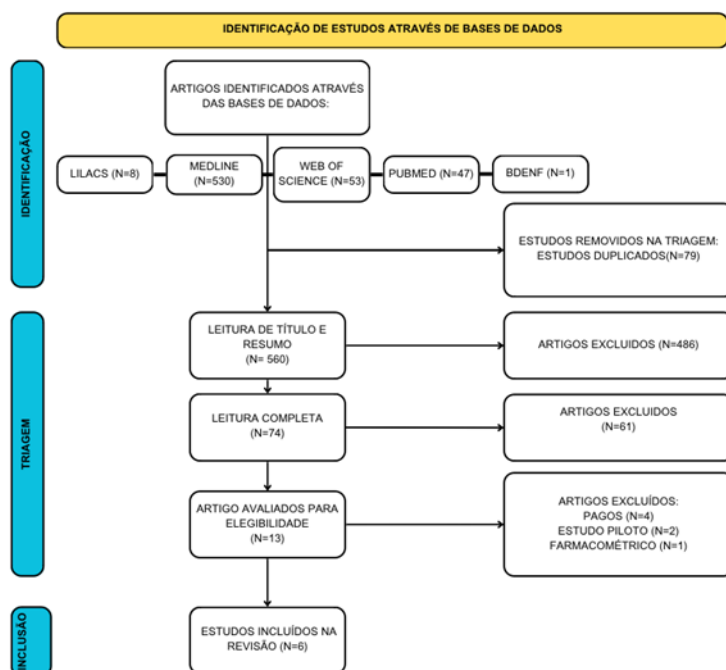
Foram incluídos estudos que abordassem recém-nascidos com diagnóstico de *NOWS*, que avaliassem intervenções farmacológicas e apresentassem desfechos clínicos relevantes, incluindo ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais com grupo comparador. Foram excluídos estudos piloto, estudos sem acesso ao texto completo, análises exclusivamente farmacocinéticas sem desfechos clínicos diretos e estudos que não atendessem aos critérios de elegibilidade.

A seleção dos estudos foi realizada em duas etapas independentes por revisores, inicialmente por meio da leitura de títulos e resumos, seguida da leitura completa dos artigos potencialmente elegíveis. Divergências foram resolvidas por consenso.

A seleção dos estudos ocorreu em diferentes etapas, iniciando-se pela leitura de títulos e resumos, seguida pela leitura detalhada de artigos considerados elegíveis. As decisões foram baseadas em critérios objetivos, e a seleção foi documentada em um fluxograma conforme as diretrizes do PRISMA (Imagem 1). No início do processo, foram identificados 639 resultados (*LILACS*=8; *MEDLINE*=530; *Web of Science*=53; *PubMed*=47; *BDENF*=1). Após a remoção de 79 duplicatas, 560 estudos foram avaliados com base em título e resumo, foram excluídos nesta etapa 486 artigos. Um total de 74 artigos foi revisado minuciosamente, dos quais 61 foram considerados inelegíveis. Além disso, sete estudos foram descartados ou excluídos por razões como a falta de acesso completo, design piloto e estudo em modelo farmacométrico. Ao final da coleta de dados foram incluídos na revisão final seis estudos. O processo de extração de dados utilizou uma ferramenta padronizada, por meio da qual foram revisadas variáveis como autores, ano de publicação, metodologia do estudo, comparação de intervenções e resultados principais. A qualidade metodológica dos estudos foi também avaliada. Para ensaios clínicos randomizados, foram utilizadas as diretrizes da ferramenta *Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2)*, que abrangem aspectos como seleção, desempenho, detecção, atrito e relato de viés. A qualidade metodológica de estudos observacionais foi analisada com foco em

diferentes critérios, incluindo controle e consistência de dados de confusão.

Imagem 1- Fluxograma de triagem prisma para coleta em bases de dados



Fonte: Autoria própria

A pesquisa identificou limitações significativas, em especial relacionadas a viés. Ensaios clínicos abertos mostraram uma maior tendência a viés de desempenho e detecção, devido à ausência de cegamento, enquanto estudos observacionais retrospectivos revelaram susceptibilidade à seleção ou confusão de pacientes em eventos adversos, em função da heterogeneidade institucional e da falta de randomização. Em virtude da heterogeneidade observada nas abordagens clínicas utilizadas nos estudos, incluindo metodologias de tratamento, protocolos de início de tratamento, medidas de dosagem, resultados e definições de tratamento, foi inviável realizar uma meta-análise. Assim, os dados foram coletados de maneira qualitativa e analítica.

RESULTADOS

Os ensaios clínicos randomizados, estudos observacionais retrospectivos e estudos multicêntricos identificados na literatura foram analisados conforme critérios estabelecidos, e os resultados foram integrados. Os achados clínicos indicam que não

há evidência robusta que sugira superioridade entre os principais grupos de medicamentos utilizados no tratamento da síndrome de abstinência neonatal de opioides, considerando morfina, metadona e outros agentes farmacológicos. A amplitude das amostras, que variam de ensaios clínicos com 60 recém-nascidos (Nayeri et al., 2015) a estudos multicêntricos com mais de 1.000 participantes (Coyle et al., 2025), reflete uma considerável diversidade em termos de população e qualidade clínica (Coyle et al., 2025; Davis et al., 2018; Keane et al., 2024; Morrison et al., 2022; Nayeri et al., 2015; Tang et al., 2025).

Os estudos revisados apresentaram evidência moderada, com a maioria dos dados provenientes de ensaios clínicos e evidências observacionais, além de variações significativas nas práticas clínicas em relação a protocolos e critérios de avaliação. Em termos de duração do tratamento, permanência hospitalar e necessidade de terapia adicional, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os principais medicamentos. Comparando morfina e fenobarbital, um ensaio clínico randomizado não revelou diferenças significativas na duração do tratamento (8,5 dias) ou no tempo de permanência hospitalar (Nayeri et al., 2015). Da mesma forma, em um ensaio clínico randomizado duplo-cego multicêntrico, ambos os agentes demonstraram boa eficácia no tratamento dos sintomas de abstinência e na permanência hospitalar, além de melhorias gerais nos resultados (Davis et al., 2018).

Em um estudo observacional retrospectivo que comparou a administração sob demanda (PRN) com terapia com metadona, não se encontrou diferença significativa na permanência hospitalar, no número de doses administradas ou na continuidade da terapia PRN (Morrison et al., 2022). A comparação entre metadona e morfina foi amplamente explorada nos estudos incluídos. Em ensaio clínico randomizado multicêntrico duplo-cego, ambos os fármacos apresentaram eficácia semelhante no controle dos sintomas de abstinência e nos desfechos hospitalares, sem diferenças significativas na duração do tratamento e no tempo de internação (Davis et al., 2018).

Alternativas não opioides, como a clonidina que apresenta duração de tratamento semelhante à morfina, mostraram-se promissoras, apesar de apresentarem um início mais lento e uma maior necessidade de terapia adjuvante na fase inicial do tratamento (Tang et al., 2025). Ao longo do tempo, observou-se que a clonidina estava associada a

uma menor progressão dos sintomas. O uso de terapia adicional variou significativamente para diferentes pacientes, sendo frequentemente menor em ambientes com maior uso de outras drogas ou formas de terapia (Coyle et al., 2025; Morrison et al., 2022). Intervenções não farmacológicas demonstraram impacto positivo nos resultados clínicos, com destaque para o alojamento conjunto, a amamentação e ambientes de baixa estimulação, que se correlacionaram com menor tempo de hospitalização e melhores resultados clínicos (Coyle et al., 2025; Morrison et al., 2022).

A gestão terapêutica revelou uma alta variação entre os centros, evidenciando que os protocolos clínicos não são uniformes (Keane et al., 2024). A necessidade de intervenções farmacológicas foi associada a fatores clínicos, incluindo o risco de inadequação na amamentação, exposição a outras substâncias e cuidados pré-natais inadequados (Coyle et al., 2025; Morrison et al., 2022). De maneira geral, os resultados indicam que diferentes agentes farmacêuticos apresentam eficácia clínica semelhante, sendo as diferenças principalmente de natureza farmacocinética e relacionadas ao início de ação, além da importância da terapia adicional em vez de uma superioridade clínica clara (Davis et al., 2018; Nayeri et al., 2015; Tang et al., 2025).

Este estudo demonstra que a resposta dos pacientes aos medicamentos é influenciada por fatores clínicos e contextuais, e a diversidade observada nos estudos analisados reflete variabilidade nas estruturas e procedimentos considerados, resultando em diferenças significativas entre métodos e resultados (Coyle et al., 2025; Davis et al., 2018; Keane et al., 2024; Morrison et al., 2022). Concluindo, embora múltiplas intervenções farmacológicas sejam utilizadas para o manejo da síndrome de abstinência neonatal de opioides, não há evidências robustas que sustentem a superioridade de um agente específico, com a condição clínica sendo influenciada por tratamentos institucionais e outros fatores contextuais (Coyle et al., 2025; Davis et al., 2018; Keane et al., 2024; Morrison et al., 2022; Nayeri et al., 2015; Tang et al., 2025).

Quadro 1- Caracterização dos estudos incluídos

Autor/ Ano	Tipo de estudo	Amostra	Intervenção	Comparador	Principais desfechos

Nayeri et al., 2015	Ensaio clínico randomizado	60 RN	Fenobarbital	Morfina	Sem diferença no tempo de tratamento (≈8,5 dias), internação e terapia adicional
Morrison et al., 2022	Coorte retrospectiva multicêntrica	138 RN	Metadona (PRN)	Morfina (PRN)	Sem diferença em tempo de internação, doses e progressão terapêutica
Davis et al., 2018	Ensaio clínico randomizado duplo-cego	117 RN	Metadona	Morfina	Eficácia semelhante; sem diferença em LOS e duração do tratamento
Tang et al., 2025	Ensaio clínico + modelagem PK	NR	Clonidina	Morfina	Duração semelhante; início mais lento; maior necessidade de terapia adjunta
Coyle et al., 2025	Estudo multicêntrico observacional	1377 RN	Preditores clínicos	–	Identificação de fatores associados à necessidade de farmacoterapia

Keane et al., 2024	Coorte multicêntrica	132.658 RN	Exposição a opioides	–	Alta variabilidade institucional no uso de opioides
--------------------	----------------------	------------	----------------------	---	---

Fonte: Autoria própria

Quadro 2- Avaliação do risco de viés de acordo com a ferramenta Cochrane Risk of Bias 2 (RoB 2)

Estudo	Randomização	Desvios da intervenção	Dados incompletos	Mensuração do desfecho	Seleção do relato	Risco global
Keane et al., 2024	Alto risco (não randomizado; coorte retrospectiva)	Algumas preocupações (exposição não controlada; prática clínica variável entre hospitais)	Baixo risco (grande banco de dados, dados padronizados PHIS)	Algumas preocupações (uso de dados administrativos; possível viés de classificação)	Baixo risco (desfechos claramente definidos)	Alto risco
Morrison et al., 2022	Alto risco (coorte retrospectiva, sem randomização)	Alto risco (intervenção depende do hospital; forte viés de centro)	Algumas preocupações (dados de banco colaborativo; possível perda/heterogeneidade)	Algumas preocupações (desfechos clínicos podem sofrer influência de protocolos locais)	Baixo risco	Alto risco
Nayeri et al., 2015	Algumas preocupações (randomização descrita, mas estudo open-label)	Alto risco (sem cegamento → possível influência clínica)	Baixo risco (amostra pequena, mas sem perdas relatadas relevantes)	Algumas preocupações (desfechos clínicos com potencial subjetividade – escore de Finnegan)	Baixo risco	Algumas preocupações / moderado
Methadone vs Morphine	Baixo risco (randomização 1:1,	Baixo risco (duplo-cego; placebo idêntico;	Baixo risco (análise por intenção de	Algumas preocupações (desfecho	Algumas preocupações (desfechos	Baixo risco

e (JAMA)	sequência computacional, estratificada por centro e exposição)	equipe e estatísticos cegados)	tratar; mínima perda de seguimento)	principal – tempo de internação – influenciado por fatores sociais/clínicos externos)	secundários exploratórios sem ajuste de poder)	
Tang et al., 2024 (modelagem PK)	Algumas preocupações (baseado em ECR prévio, mas análise atual não controla randomização)	Algumas preocupações (análise secundária/modelagem sem controle direto da intervenção)	Algumas preocupações (exclusão de dados PK e pacientes)	Algumas preocupações (desfechos derivados de simulações/modelos)	Alto risco (estudo exploratório/generador de hipóteses)	Alto risco
Coyle et al., 2024 (estudo preditivo)	Alto risco (coorte retrospectiva, sem randomização)	Alto risco (intervenção dependente de práticas locais; variabilidade entre centros)	Algumas preocupações (dados faltantes e exclusões)	Alto risco (desfecho dependente de decisão clínica local; variabilidade entre hospitais)	Algumas preocupações (seleção de variáveis baseada em significância; risco de viés de modelo)	Alto risco

Fonte: Autoria própria

DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo foi discutir de maneira objetiva as características clínicas e os mecanismos que permeiam a síndrome de abstinência neonatal de opioides

(NAS/NOWS), bem como a superioridade e vulnerabilidade das estratégias de tratamento empregadas, levando em consideração a heterogeneidade da metodologia utilizada e dos locais de atendimento (Coyle et al., 2025; Davis et al., 2018; Keane et al., 2024; Morrison et al., 2022; Nayeri et al., 2015; Tang et al., 2025). A análise revela que o tratamento clínico não se restringe apenas à quantidade de opioides administrados aos neonatos, mas está mais intimamente relacionado a fatores maternos e perinatais, como a poli exposição intrauterina, o uso de depressores do sistema nervoso central e a amamentação (Coyle et al., 2025; Morrison et al., 2022). Esses fatores mostram-se associados a diferentes desfechos clínicos, mesmo quando os pacientes apresentam uma linha de base semelhante como grupo. Essa variação sugere que outros elementos no tratamento podem modular a expressão da abstinência neonatal, incluindo o ambiente de cuidado e a gestão médica (Keane et al., 2024; Morrison et al., 2022).

A diversidade nas abordagens terapêuticas é igualmente significativa, uma vez que, mesmo em cenários clínicos semelhantes, a frequência e a duração do tratamento, bem como o número de pacientes atendidos e as intervenções do sistema hospitalar, variam consideravelmente; fatores institucionais também desempenham um papel relevante nos resultados dos pacientes tratados (Coyle et al., 2025; Keane et al., 2024). Tal heterogeneidade é coerente com dados de coortes hospitalares que demonstram elevada exposição neonatal a opioides, além de variações regionais tanto na frequência quanto duração do tratamento, dado que os hospitais frequentemente apresentam altos níveis de opioides associados a uma maior incidência de casos neonatais, além de a inconsistência nos protocolos clínicos impactar os resultados devido a diferentes influências culturais sobre os tratamentos (Keane et al., 2024).

Resultados comparativos entre metadona e morfina indicam que a eficácia desses medicamentos é dependente do modelo de administração, visto que, na abordagem sob demanda, não foram observadas interações clínicas significativas entre os grupos, implicando que os dois fármacos apresentam diferenças relativas nas taxas de resposta eficaz (Morrison et al., 2022). Portanto, ambos podem ser considerados equivalentes terapêuticos em contextos práticos. Essa equivalência também se manifesta em grupos com características maternas, neonatais e de cuidado, já que não foram observadas diferenças significativas em relação à amamentação, alta hospitalar e readmissões

precoces (Morrison et al., 2022).

Entretanto, em um estudo randomizado que comparou metadona e morfina, observou-se que a metadona resultou em menor tempo de hospitalização e tratamento, além de uma duração terapêutica mais prolongada, o que sugere um maior controle clínico quando a metadona é utilizada, sugerindo vantagem em protocolos estruturados e com maior controle terapêutico (Davis et al., 2018). Tal resultado pode ser atribuído à farmacocinética, uma vez que a estabilidade plasmática da metadona, em uma exposição prolongada, proporciona um efeito farmacodinâmico mais favorável, minimizando a ocorrência de efeitos colaterais e aumentando a tolerabilidade do paciente em diferentes contextos. Contudo, a segurança desse tratamento é uma preocupação, especialmente em neonatologia, onde decisões clínicas relacionadas à depressão respiratória (RDE), bradicardia (BME) e lesões cranianas representam ameaças significativas; nesse contexto, a metadona se destaca como uma escolha superior entre os opioides (Davis et al., 2018).

Adicionalmente, a adesão ao tratamento medicamentoso após episódios de abstinência não é necessariamente suficiente para garantir a continuidade do cuidado, evidenciando a necessidade de uma abordagem mais centrada no paciente e equilibrada nas intervenções subsequentes (Coyle et al., 2025; Davis et al., 2018). Em relação ao fenobarbital, os resultados demonstraram que não houve superioridade em comparação à morfina quanto ao tempo de tratamento e à duração da hospitalização, indicando que o fenobarbital pode ser considerado uma intervenção sintomática, sem desempenhar um papel central na resposta à abstinência de opioides, devendo ser utilizado como terapia complementar em casos selecionados (Nayeri et al., 2015).

A clonidina, por sua vez, emerge como uma alternativa terapêutica, tendo sido demonstrada como um mecanismo eficaz no controle da resposta clínica através de modelagem farmacocinética (Tang et al., 2025). Este medicamento apresenta uma exposição mais estável a longo prazo, resultando em uma resposta inicial mais favorável; no entanto, a redução do tempo de administração compromete sua eficácia (Tang et al., 2025). Esses achados sugerem que a eficácia da clonidina é dependente da posologia e do tratamento adequado, sendo a escassez de ensaios clínicos semelhantes um obstáculo para sua implementação prática (Tang et al., 2025). Nesse contexto, regimes

que promovem maior exposição sustentada mostraram melhor desempenho em termos de estabilização clínica, enquanto estratégias com resposta inicial favorável, mas menor manutenção da exposição, apresentaram eficácia inferior ao longo do tempo (Tang et al., 2025).

Além dos fatores farmacológicos, a gravidade clínica do recém-nascido também influencia o nível do tratamento. Pacientes com doenças complexas que requerem cuidados intensivos tendem a apresentar maior exposição a opioides, resultando em desfechos de abstinência potencialmente distintos (Keane et al., 2024). Em um nível mais amplo, a NAS é multifatorial, com seu tratamento sendo influenciado por componentes feto-neonatais e institucionais, além da interação entre medicamentos (Coyle et al., 2025; Morrison et al., 2022).

É importante ressaltar as limitações deste estudo, que, apesar de sua abrangência, apresenta heterogeneidade metodológica que pode dificultar comparações claras e a generalização de resultados (Coyle et al., 2025; Davis et al., 2018; Keane et al., 2024; Morrison et al., 2022; Nayeri et al., 2015; Tang et al., 2025). Ademais, um viés adicional pode surgir em decorrência das abordagens individualizadas nos cuidados, uma vez que os protocolos assistenciais impactam os desfechos clínicos dos pacientes (Keane et al., 2024). No entanto, embora os achados tenham implicações clínicas, evidenciam a necessidade de uma abordagem integrada que considere a poliexposição materna, promova ou padronize a amamentação e implemente protocolos de cuidado (Coyle et al., 2025; Morrison et al., 2022). Na dimensão clínica, a metadona pode ser especialmente valiosa em situações estruturadas, enquanto a morfina continua a ser utilizada em contextos práticos. O fenobarbital deve ser reservado para circunstâncias específicas, e a clonidina representa uma opção que ainda demanda avaliação em ambientes clínicos (Davis et al., 2018; Nayeri et al., 2015; Tang et al., 2025). Estudos multicêntricos, baseados em protocolos padronizados, são cruciais para aprimorar a abordagem de administração, eficácia, segurança e dosagem, desempenhando um papel fundamental na melhoria da descrição e do manejo da NAS.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Em conclusão, a NAS é uma condição multifatorial, e o sucesso do tratamento transcende a simples escolha de uma única classe de medicamentos. Há evidências limitadas que sustentem a superioridade de um fármaco em particular; tanto a morfina quanto a metadona demonstram eficácia na prática clínica, embora a metadona possa oferecer vantagens significativas quando utilizada em um contexto terapêutico adequado, dado seu perfil farmacocinético estável. Além disso, aspectos como a amamentação (especialmente intrauterina), o cuidado institucional e o tempo de tratamento também influenciam diretamente a gestão da NAS, ressaltando que a eficácia do cuidado depende de uma abordagem holística e fundamentada em evidências. Para otimizar o tratamento da NAS de forma eficaz e segura, é imperativo que sejam realizados estudos multicêntricos mais robustos e terapias padronizadas que possam estabelecer diretrizes universais de tratamento.

REFERÊNCIAS

1. Coyle MG, Ounpraseuth ST, Lester B, Dansereau LM, Hu Z, Laptook A, et al. Prediction of site-specific pharmacologic therapy among newborns with neonatal opioid withdrawal syndrome. *Journal of Perinatology*. 2025;45(4):465–72. doi: 10.1038/s41372-024-02144-6.
2. Davis JM, Shenberger J, Terrin N, Breeze JL, Hudak M, Wachman EM, et al. Comparison of Safety and Efficacy of Methadone vs Morphine for Treatment of Neonatal Abstinence Syndrome. *JAMA Pediatr*. 2018;172(8):741. doi: 10.1001/jamapediatrics.2018.1307.
3. Gaither JR, Shabanova V, Leventhal JM. US National Trends in Pediatric Deaths From Prescription and Illicit Opioids, 1999-2016. *JAMA Netw Open*. 2018;1(8):e186558. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2018.6558.
4. Ghazanfarpour M, Najafi MN, Roozbeh N, Mashhadi ME, Keramat-roudi A, Mégarbane B, et al. Therapeutic approaches for neonatal abstinence syndrome: a systematic review of randomized clinical trials. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;27(1):423–31. doi: 10.1007/s40199-019-00266-3.
5. Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, Stine SM, Coyle MG, Arria AM, et al. Neonatal Abstinence Syndrome after Methadone or Buprenorphine Exposure. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(24):2320–31. doi: 10.1056/NEJMoa1005359.
6. Keane OA, Ourshalimian S, Lakshmanan A, Lee HC, Hintz SR, Nguyen N, et al. Institutional and Regional Variation in Opioid Prescribing for Hospitalized Infants in the US. *JAMA Netw Open*. 2024;7(3):e240555. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.0555.
7. Kheradmand A, Ashrafzadeh S, Rouzegari F, Aliakbarian S, Naseh A. Evaluation of Perinatal and Developmental Outcomes in Neonates with Abstinence Syndrome Admitted to NICU. *International Journal of Mental Health Promotion*. 2023;25(2):265–74. doi: 10.32604/ijmh.2023.024773.

8. Kushnir A, Bhavsar R, Hanna E, Hegyi T. Neonatal Abstinence Syndrome in Infants with Prenatal Exposure to Methadone versus Buprenorphine. *Children*. 2023;10(6):1030. doi: 10.3390/children10061030.
9. Morrison TM, MacMillan KDL, Melvin P, Singh R, Murzycki J, Van Vleet MW, et al. Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome: A Comparison of As-Needed Pharmacotherapy. *Hosp Pediatr*. 2022;12(5):530–8. doi: 10.1542/hpeds.2021-006301.
10. Nayeri F, Sheikh M, Kalani M, Niknafs P, Shariat M, Dalili H, et al. Phenobarbital versus morphine in the management of neonatal abstinence syndrome, a randomized control trial. *BMC Pediatr*. 2015;15(1):57. doi: 10.1186/s12887-015-0377-9.
11. Pahl A, Young L, Buus-Frank ME, Marcellus L, Soll R. Non-pharmacological care for opioid withdrawal in newborns. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020;2020(12). doi: 10.1002/14651858.CD013217.pub2.
12. Patrick SW, Barfield WD, Poindexter BB, Cummings J, Hand I, Adams-Chapman I, et al. Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome. *Pediatrics*. 2020;146(5). doi: 10.1542/peds.2020-029074.
13. Tang F, Ng CM, Horn J, Bada HS, Leggas M. Pharmacokinetic Modeling and Model-Based Hypothesis Generation for Dose Optimization of Clonidine in Neonates With Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome. *Clin Pharmacol Ther*. 2025;117(5):1254–63. doi: 10.1002/cpt.3507.
14. Wachman EM, Schiff DM, Silverstein M. Neonatal Abstinence Syndrome. *JAMA*. 2018;319(13):1362. doi: 10.1001/jama.2018.2640.
15. Winter V, De Sousa Dias L, Da Silva Furtado Sardinha L, Bobins Barra Santos K, Coni Consani Peres I, Maciel da Cunha Lopes G, et al. Uma análise sobre a exposição pré-natal aos fármacos metadona e buprenorfina no tratamento de transtornos do uso de opioides. 2023. doi: 10.47385/cmedunifoa.414.2023.
16. Young LW, Ounpraseuth ST, Merhar SL, Hu Z, Simon AE, Bremer AA, et al. Eat, Sleep, Console Approach or Usual Care for Neonatal Opioid Withdrawal. *New England Journal of Medicine*. 2023;388(25):2326–37. doi: 10.1056/NEJMoa2214470.