Revista Eletrônica
Acervo Saúde
Electronic Journal Collection Health ISSN 2178-2091

Morfina e o tratamento da síndrome de abstinência neonatal: uma revisão sistemática

Morphine and the treatment of neonatal abstinence syndrome: a systematic review

Morfina y el tratamiento del síndrome de abstinencia neonatal: una revisión sistemática

Bernard Vidal Arnaud[1]*, Sthefany Gabrielly Souza Pinto[1], João Gabriel Portilho Gomes Brito[1], Luana Nóbrega dos Santos[1], Giovana Pereira Lobato Brito[1], Rita de Cássia Silva de Oliveira[1].

RESUMO

Objetivo: Compilar estudos que investiguemos efeitos da morfina no manejo da Síndrome da Abstinência Neonatal (SAN)em comparação a outros medicamentos, especialmente quanto à duração do tratamento. **Métodos:** Considerando a pergunta norteadora, buscou-se por ensaios clínicos, publicados entre 2005 e 2024, nas bases de dados PUBMED, EMBASE, BVS, LILACS, SCOPUS e SCIELO, utilizando os descritores *Neonatal AbstinenceSyndrome*, *Neonatal WithdrawalSyndrome*, *Morphine*, *Clinical Trial*, *Therapeutics*, *Treatment* e suas traduções para português, sendo tais termos interligados pelos operadores booleanos *AND* e *OR*. **Resultados:** 346 artigos foram encontrados, dos quais, após a aplicação dos critérios de exclusão, 4 foram selecionados para a amostra final. Ao todo, a população analisada correspondeu a 329 neonatos. Os trabalhos apresentaram resultados diversos quanto à eficiência da morfina no manejo da SAN no desfecho investigado, sendo consideradas em diferença relevante com a tintura de ópio em 1 artigo, sem distinção em comparação ao fenobarbital em 2 artigos, inferior à metadona em 1 artigo e sem divergência significativa com a clorpromazina em 1 trabalho. **Considerações finais:** Devido à divergência de achados, estimula-se a realização de novos ensaios clínicos para a articulação de resultados mais robustos acerca da temática.

Palavras-chave: Opioides, Morfina, Recém-nascido, Síndrome de abstinência neonatal, Revisão sistemática.

ABSTRACT

Objective: To compile studies investigating the effects of morphine in the management of Neonatal Abstinence Syndrome (NAS) compared to other medications, especially regarding length of treatment. **Methods:** Considering the guiding question, we searched for clinical trials published between 2005 and 2024 in the PUBMED, EMBASE, BVS, LILACS, SCOPUS, and SCIELO databases, using the descriptors Neonatal Abstinence Syndrome, Neonatal Withdrawal Syndrome, Morphine, Clinical Trial, Therapeutics, Treatment and their Portuguese translations, with these terms interconnected by the Boolean operators AND and OR. **Results:** 346 articles were found, of which, after applying the exclusion criteria, 4 were selected for the final sample. In total, the analyzed population corresponded to 329 neonates. The studies presented different results regarding the effectiveness of morphine in managing NAS in the investigated outcome, with one article considering no relevant difference compared to tincture of opium, two articles showing no difference compared to phenobarbital, one article showing inferiority to methadone, and one study showing no

[1] Universidade do Estado do Pará, Belém – PA.

SUBMETIDO EM: 10/2025 | **ACEITO EM: 11/2025** | **PUBLICADO EM: 12/2025**

significant difference compared to chlorpromazine. **Final considerations:** Due to the divergence of findings, further clinical trials are encouraged to articulate more robust results on this topic.

Keywords: Opioids, Morphine, Newborns, Neonatal abstinence syndrome, Systematic review.

RESUMEN

Objetivo: Recopilar estudios que investiguen los efectos de la morfina en el manejo del Síndrome de Abstinencia Neonatal (SAN) en comparación con otros medicamentoscon respecto a la duración del tratamiento. **Métodos:** Considerando la pregunta guía, buscamos ensayos clínicos publicados entre 2005 y 2024 en las bases PUBMED, EMBASE, BVS, LILACS, SCOPUS y SCIELO, utilizando los descriptores *Neonatal AbstinenceSyndrome*, *Neonatal WithdrawalSyndrome*, *Morphine*, *Clinical Trial*, *Therapeutics*, *Treatment* y sus traducciones al portugués, interconectados por los operadores booleanos *AND* y *OR*. **Resultados:** Se encontraron 346 artículos.Después de aplicar los criterios de exclusión, se seleccionaron cuatro para la muestra final. En total, la población analizada correspondió a 329 neonatos. Los estudios presentaron resultados diversos respecto a la eficacia de la morfina en el manejo de la SAN en el desenlace investigado: un artículo no consideró ninguna diferencia relevante en comparación con la tintura de opio, dos artículos no mostraron ninguna diferencia en comparación con el fenobarbital, un artículo mostró inferioridad frente a la metadona y un estudio no mostró ninguna diferencia significativa en comparación con la clorpromazina. **Consideraciones finales:** Debido a la divergencia de los hallazgos, se recomienda realizar más ensayos clínicos para obtener resultados más sólidos sobre este tema.

Palabras clave: Opioides, Morfina, Recién nacido, Síndrome de abstinencia neonatal, Revisión sistemática.

INTRODUÇÃO

Opioides são um conjunto de fármacos comumente adotados para o tratamento da dor aguda e crônica, além de serem amplamente reconhecidos por seu efeito como sedativo e hipnótico (CHE T e ROTH BL, 2024; CHIA PA, et al., 2020). Entre os membros dessa classe, a morfina, opioide natural extraído da papoula PapaverSomniferum, é a mais conhecida, embora, com o surgimento dos opioides sintéticos de rápida captação, como heroína e fentanil, seja considerada ultrapassada pelo seu efeito analgésico relativamente menor (CHE T e ROTH BL, 2024; VOLKOW ND e BLANCO C, 2021).

Os receptores sensíveis aos opioides, que formam o chamado “sistema opioide”, estão distribuídos ao longo do sistema nervoso central e periférico, sendo que sua via de sinalização consiste principalmente nas proteínas G e nas B-arrestinas (CHE T e ROTH BL, 2024; PAUL AK, et al., 2021; ZHUANG Y, et al., 2022). Essas proteínas bloqueiam os canais de transporte de cálcio, impedindo a entrada de cálcio intracelular, o que causa abertura nos canais de potássio retificadores internos, possibilitando a saída do potássio intracelular (CHE T e ROTH BL, 2024). Em seguida, ocorre a inibição do complexo SNAREs de vesículas, reduzindo a liberação pré-sináptica de neurotransmissores (CHE T e ROTH BL, 2024). Por fim, gera-se uma hiperpolarização neuronal que bloqueia a liberação de neurotransmissores, impedindo a transmissão nociceptiva (CHE T e ROTH BL, 2024).

A liberação de dopamina no núcleo accumbes é fundamental no organismo para a criação de efeitos de recompensa (VOLKOW ND e BLANCO C, 2021). Nesse sentido, os opioides de captura rápida e alta taxa de depuração, principalmente aqueles que atuam como agonistas totais de via μ-opioid receptor (MOR), estimulam o centro de reforço cerebral e produzem quadros de abstinência (VOLKOW ND e BLANCO C, 2021). Por isso, a heroína e o fentanil levam a efeitos maiores que a buprenorfina, agonista parcial (VOLKOW ND e BLANCO C, 2021).

A partir do uso continuado de opioides, cria-se o fenômeno da tolerância, em que, para o mesmo efeito analgésico, é necessário aumento das doses ou a substituição por fármacos mais potentes (VOLKOW ND e BLANCO C, 2021). Contudo, o desenvolvimento de tolerância aos opioides no que tange aos efeitos analgésicos não significa obtenção de tolerância para outros efeitos farmacológicos, como a indução à depressão respiratória, a qual os neonatos são mais suscetíveis (BATEMAN JT, et al., 2023).

No contexto das problemáticas associadas à exposição de fetos ou recém-nascidos a opioides, destaca-se a Síndrome de Abstinência Neonatal (SAN). A SAN é um transtorno de desregulação neurocomportamental que se manifesta em bebês nascidos de mulheres com uso de opioides durante a gestação, seja como parte de tratamentos, seja como hábito entorpecente (JANSSON LM e PATRICK SW, 2019). Sua fisiopatologia está relacionada com a passagem transplacentária da substância para o feto, perturbando o equilíbrio necessário ao desenvolvimento dos circuitos neuronais fetais (DUMBHARE O e TAKSANDE A, 2023). Assim, neurotransmissores como a dopamina sofrem flutuações anormais, as quais sensibilizam o cérebro fetal aos opioides, produzindo um ciclo de dependência (DUMBHARE O e TAKSANDE A, 2023). A partir da interrupção do uso de opioides pela mãe no nascimento, o neonato manifesta os sintomas da abstinência: sudorese, espirros, febre, bocejos e manchas na pele (DUMBHARE O e TAKSANDE A, 2023).

Por se tratar de um distúrbio neurocomportamental, uma quantidade exorbitante de energia é gasta em um dos 4 eixos de controle (autonômico, motor, de tônus e de estado e atenção e processamento sensorial), o que reduz a energia aos outros eixos (JANSSON LM e PATRICK SW, 2019). Entre os métodos de avaliação, o Escore de Finnegan e a Escala Neurocomportamental de Rede Neonatal (NNNS) são utilizados para definir sobre a necessidade ou não de intervenção farmacológica — em que a morfina é a mais utilizada—, embora o último seja mais bem aceito, visto que possibilita avaliar o domínio neurocomportamental que requer maior intervenção (ALLEGAERT K e OEI JL, 2019; JANSSON LM e PATRICK SW, 2019; SANLORENZO LA, et al., 2018). Como formas de intervenção, há as não-farmacológicas, como a adaptação ambiental e a inibição sensorial, e as farmacológicas, como opioides, barbitúricos e benzodiazepínicos (JANSSON LM e PATRICK SW, 2019; SIU A e ROBINSON CA, 2014; SRIVASTAVA, et al., 2020).

Nesse sentido, o objetivo do trabalho consiste em investigar o efeito da morfina frente a outros medicamentos no manejo da SAN, especialmente no que diz respeito ao tempo de tratamento da condição, a partir da compilação de forma sistemática de estudos da literatura.

MÉTODOS

O presente artigo configura-se como uma revisão sistemática, apresentando caráter descritivo, retrospectivo e transversal, com coleta de dados secundários. A fim de garantir confiabilidade, transparência e reprodutibilidade da pesquisa, ela seguiu os itens definidos pela lista de verificação *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA), instrumento amplamente aceito pela comunidade científica para a construção de revisões sistemáticas com rigor metodológico. Além disso, este estudo foi previamente submetido ao PROSPERO—base de dados internacional que visa tornar pesquisadores do mundo todo cientes acerca de quais revisões sistemáticas se encontram em andamento— sob registro CRD420251068564.

Para a formulação da pergunta norteadora da revisão, empregou-se a técnica PICO (População, Intervenção, Comparação, Desfecho). A população-alvo compreendeu pacientes neonatos, sem idade gestacional delimitada, que apresentassem um quadro clínico de Síndrome de Abstinência Neonatal em decorrência de exposição - no útero ou pós-nascimento - a substâncias capazes de provocar dependência. A intervenção analisada foi a utilização de morfina no manejo clínico da Síndrome de Abstinência Neonatal, enquanto a comparação consistiu em pacientes que não receberam morfina, isto é, que receberam tratamento com outro medicamento. O desfecho avaliado foi o tempo de duração do tratamento da Síndrome de Abstinência Neonatal. Dessa forma, a questão investigada foi: "Qual a eficácia do uso de morfina, quanto à duração do tratamento, no manejo de neonatos com Síndrome da Abstinência Neonatal em comparação a outras terapias farmacológicas?".

Os critérios de inclusão selecionados foram: ensaios clínicos randomizados e ensaios clínicos não randomizados, produzidos nos últimos 20 anos, em inglês e/ou português, que atendessem ao objetivo da pesquisa. Por outro lado, quanto aos critérios de exclusão, descartaram-se estudos ainda em desenvolvimento e/ou que não respondessem satisfatoriamente ao objetivo da pesquisa. A partir desses

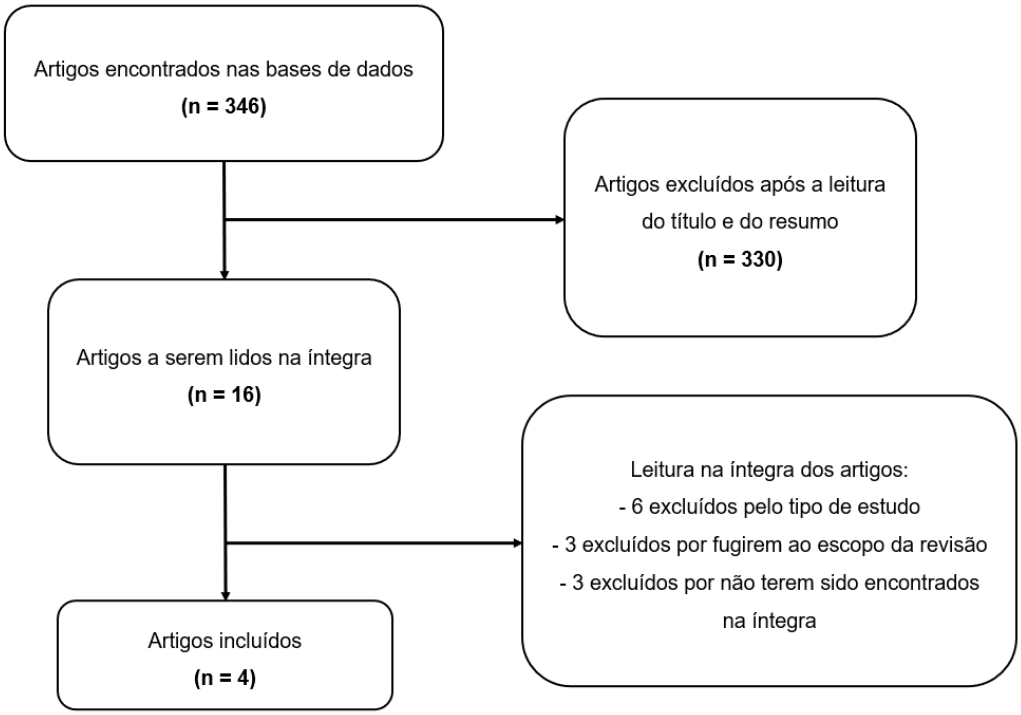
critérios, realizou-se a busca dos artigos nas bases de dados BVS, LILACS, PUBMED, SCIELO, SCOPUS e EMBASE, utilizando os descritores *Neonatal Abstinence Syndrome*, *Neonatal With drawal Syndrome*, *Morphine*, *Clinical Trial*, *Therapeutics*, *Treatment* e suas traduções para o português. Para a conexão entre os descritores, foram utilizados os operadores booleanos *AND* e *OR*.

Os trabalhos selecionados nas bases de dados foram exportados para o programa “Rayyan” para análise, sob cegamento, dos títulos e resumos por dois autores. Em caso de discordância, um terceiro autor era acionado para a resolução do conflito. Os artigos aprovados na primeira etapa de triagem foram, então, distribuídos entre os autores para a leitura de seu conteúdo na íntegra, momento no qual se determinou a exclusão ou a inclusão do estudo na amostra final da revisão. Após o fichamento, os artigos incluídos também foram submetidos a uma avaliação de risco de viés a partir de ferramenta consagrada na literatura: os ensaios clínicos randomizados foram avaliados a partir da ferramenta “Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials” (RoB 2.0).

RESULTADOS

A partir da aplicação do protocolo de busca pré-estabelecido, conforme descrito anteriormente, identificou-se um total de 346 artigos nas bases de dados investigadas. Após a triagem de seus respectivos títulos e resumos, 330 artigos foram excluídos e 16 trabalhos foram selecionados para a fase de leitura na íntegra. Entre os 16 estudos lidos por completo, apenas 4 atenderam aos critérios de inclusão da pesquisa, constituindo a amostra final. O fluxo de seleção dos artigos para a composição da presente revisão pode ser observado na **Figura 1**.

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos artigos.



Fonte: Arnaud BV, et al., 2025.

A caracterização dos 4 estudos incluídos na amostra final pode ser observada abaixo, no **Quadro 1**.

Quadro 1 - Caracterização dos artigos.

Estudo	País	Tipo de estudo	Autor/data
E1	Alemanha	Ensaio clínico randomizado	Langenfeld, S, et al./2005
E2	Irã	Ensaio clínico randomizado	Nayeri, F, et al./2015
E3	EUA	Ensaio clínico randomizado	Davis, JM, et al./2018
E4	Suíça	Ensaio clínico randomizado	Zimmermann, U, et al./2020

Fonte: Arnaud BV, et al., 2025.

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos quanto ao risco de viés através da ferramenta RoB 2.0 está descrita no **Quadro 2**.

Quadro 2 - Avaliação da qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados.

Estudos	Risco de viés advindo do processo de randomização	Risco de viés por desvios das intervenções pretendidas	Risco de viés por dados faltantes sobre o desfecho	Risco de viés na medição do desfecho	Risco de viés na seleção do resultado reportado	Risco geral de viés
E1	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Algumas preocupações	Algumas preocupações
E2	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
E3	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco
E4	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco	Baixo risco

Fonte: Arnaud BV, et al., 2025

Os estudos, em conjunto, totalizaram uma população de 329 neonatos, sendo E4 o trabalho com a maior amostra populacional (120) e E1 aquele que apresentou a menor quantidade de participantes (33). E2 e E3 contaram, respectivamente, com uma amostra de 60 e 116 recém-nascidos.

E1 buscou comparar as diferenças entre o uso de tintura de ópio (TO) — uma solução composta por morfina e outros alcaloides — e o uso de morfina (MO) isolada no tratamento da Síndrome da Abstinência Neonatal, incluindo, para isso, 33 neonatos (16 no grupo de TO e 17 no grupo de MO). Os pesquisadores observaram que o tempo de tratamento dos neonatos manejados com TO foi cerca de 10% menor que aquele observado para o grupo tratado com MO, embora tal diferença não tenha apresentado significância estatística. Quanto aos desfechos secundários, as pontuações máximas na Escala de Finnegan de ambos os grupos foram similares, sendo apenas levemente menores para os expostos à TO, mas com uma diferença sem significância estatística. O ganho de peso médio foi mais evidente no grupo de MO (720g) em comparação à intervenção com TO (551g), com o ganho diário de peso de 18,9g para os tratados com TO e 24,9g para os que receberam MO, embora essa diferença de ganho de peso dia a dia também não tenha alcançado relevância estatística. Nesse sentido, a morfina foi considerada viável para tratar a SAN de um modo similar à tintura de ópio.

E2 buscou avaliar as diferenças entre MO e FB no tratamento da Síndrome de Abstinência Neonatal. Em E2, analisaram-se 60 neonatos com SAN, cujo quadro necessitava de intervenção clínica, tratados com MO (30) e com FB (30) quanto: à duração do tratamento farmacológico— desfecho primário—, à necessidade de um tratamento secundário adicional e ao tempo de permanência no hospital — desfechos secundários. A posologia de MO para os neonatos foi determinada de acordo com a pontuação individual na Escala de Finnegan— quanto maior foi a pontuação, maior foi a dose—, enquanto a administração de FB seguiu um protocolo inicial de uma dose de ataque de 20 mg/kg, a qual, se os sintomas persistissem, podia ser seguida por mais 5 mg/kg a cada 8-12h até que toda a dose de ataque chegasse a um máximo de 40 mg/kg. A média ± desvio padrão para a duração da terapia no grupo de sulfato de morfina oral foi de 206,3 ± 120 h (8,5 ± 5 dias) com um intervalo de 68–504 h (2,8–21 dias), enquanto no grupo de fenobarbital foi de

204 ± 97 h (8,5 ± 4 dias) com um intervalo de 96–510 h (4–21,2 dias), de modo que não houve diferença significativa entre os grupos. Apenas 1 neonato tratado com MO precisou de tratamento adjuvante, enquanto 2 tratados com FB precisaram de terapia adicional, sem diferença estatística significativa entre os grupos. Não se observou diferença relevante entre as intervenções no que tange ao tempo de permanência no hospital. Os pesquisadores consideraram MO e FB igualmente eficazes no manejo de SAN.

E3, por sua vez, buscou comparar, no manejo clínico da SAN, a morfina e a metadona (MT). O estudo multicêntrico contou com uma amostra final de 116 neonatos (58 tratados com MO e 58 tratados com MT), sendo os dois grupos de intervenção avaliados, como desfecho primário, quanto à duração da internação hospitalar e, como um dos desfechos secundários, com relação ao tempo de tratamento farmacológico da Síndrome de Abstinência Neonatal. As análises iniciais dos dados do estudo não demonstraram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos no que diz respeito às médias dos desfechos primários e secundários, contudo, após ajustes para considerar o local de tratamento e o tipo de opioide materno, observou-se que a metadona esteve associada a uma queda de 14% no tempo de internação relativo médio — correspondendo a uma diferença de 2,9 dias —, além de se mostrar atrelada a uma redução de 16% no tempo de tratamento — equivalente a uma diferença de 2.3 dias —, ambos achados com significância estatística de acordo com os parâmetros dos pesquisadores. Considerou-se, então, que a MT se mostrou melhor que a MO na melhoria dos desfechos de curto-prazo associados à SAN.

Por fim, E4 buscou uma abordagem mais abrangente, comparando a morfina, o fenobarbital e a clorpromazina (CLP) no tratamento de quadros de SAN. O trabalho obteve, ao fim, dados de 120 neonatos: 33 manejados com MO, 43 tratados com FB e 44 que receberam CLP, sendo que cada droga foi analisada com relação: ao tempo de tratamento da SAN — desfecho primário —, à necessidade de uma segunda droga e à ocorrência de convulsões ou outros efeitos adversos — desfechos secundários —. Quanto ao protocolo de administração dos fármacos, ele teve que ser adaptado, pois o manejo com FB requer de doses de ataque, enquanto o tratamento com MO e a CLP não precisa disso, o que levou cada uma das 3 substâncias a ser preparada em dois frascos distintos, garantindo, dessa forma, o cegamento da pesquisa. Na análise estatística não ajustada, não se encontrou diferença significativa do tempo de tratamento entre os grupos: duração mediana do tratamento médico no grupo morfina foi de 22 dias (intervalo de confiança 95% de 18 a 33), no grupo clorpromazina foi de 25 dias (intervalo de confiança 95% de 21 a 34) e no grupo fenobarbital foi de 32 dias (intervalo de confiança 95% de 27 a 38). Mesmo na análise ajustada para considerar aspectos diversos — como sexo e idade gestacional —, as diferenças entre os grupos não foram relevantes estatisticamente, embora FB e CLP tenham registrados períodos de tratamento levemente maiores que a MO. No que tange à utilização de uma segunda droga, os grupos divergiram consideravelmente: 1/33 no grupo de MO, 24/44 no grupo de CLP e 13/43 no grupo de FB. Nenhum evento adverso não atribuível à privação de opioides foi registrado. A equipe responsável pela condução do trabalho concluiu, nesse sentido, que nenhuma das 3 drogas resultou num tempo de tratamento significativamente menor em comparação às outras, embora a morfina possa ser preferível por ter conseguido, sem tratamento adjuvante, controlar os sintomas de quase todos os neonatos.

Cada estudo incluído apresentou limitações próprias e, embora alguns tenham utilizado meios para tentar contorná-las, a elucidação delas se faz relevante ao se analisar o conteúdo dos artigos. Entre as fraquezas de E2, foram citadas: ser um estudo não-cego, o grande contingente de critérios de exclusão — o que limita a generalização de resultados — e, novamente, a não-exclusão de mulheres que se utilizaram nicotina. Quanto aE3, alguns de seus aspectos limitantes foram: o fato de não se ter alcançado a meta de recrutamento amostral originalmente planejada e o fato de que, ao longo dos 4 anos de recrutamento, as diferentes instituições podem ter adotado mudanças em seus protocolos de tratamento da SAN que talvez tenham influenciado no desfecho do estudo. Acerca de E4, entre seus pontos fracos foram destacados: a randomização dos neonatos ocorreu antes que eles atingissem uma pontuação Finnegan modificada alta — assim, alguns nem precisaram de tratamento farmacológico e foram analisados separadamente —, a exposição a opioides ou a outras drogas durante a gravidez não pôde ser quantificada — sendo que o grau de exposição *in utero* pode afetar sintomas de desmame — e, por fim, a análise dos dados coletados não ocorreu prontamente, vindo a acontecer apenas anos depois. E1 foi o único dos 4 artigos da amostra final cujos autores não indicaram as limitações inerentes ao estudo.

DISCUSSÃO

E1 debruçou-se em investigar, comparativamente, a eficácia da tintura de ópio (TO) e da morfina (MO) isolada no tratamento da Síndrome da Abstinência Neonatal (SAN), envolvendo 33 neonatos. Os resultados encontrados não apresentaram relevância estatística, apesar de a pesquisa ter indicado que o tempo de tratamento com tintura de ópio foi cerca de 10% menor quando comparado com a morfina. Entretanto, desfechos secundários, como as pontuações máximas da Escala de Finnegan, foram similares entre os grupos, com uma pequena vantagem para TO. Com relação ao ganho de peso médio, este foi mais pronunciado no grupo da MO (720g) considerando o grupo da TO (551g), com diferença no ganho de peso diário de 18,9g para pacientes tratados com TO e 24,9g para pacientes tratados com MO, porém, essa diferença não foi estatisticamente relevante. Esses dados sugerem que a morfina pode ser uma alternativa viável para o manejo da SAN, em comparação com a TO, mesmo considerando a ausência de significância estatística, devido à semelhança em alguns desfechos e à facilidade de manusear um componente apenas.

Ao analisar o estudo E2, houve investigação para as diferenças entre MO e o FB no tratamento da SAN, incluindo 60 neonatos no seu estudo. E2 não encontrou diferenças estatisticamente relevantes na duração do tratamento farmacológico, necessidade de tratamento secundário adicional ou tempo de permanência hospitalar entre os grupos. Desse modo, nos dois grupos houve duração média de terapia parecidas, ou seja, 8,5 dias, e somente um recém-nascido, no grupo da morfina, necessitou de tratamento auxiliar, em relação a dois no grupo do fenobarbital. Considerando esses achados, os pesquisadores concluíram que a MO e o FB possuem eficácias análogas no manejo da SAN. Assim, percebe-se a complexidade dessa síndrome e que é primordial considerar determinadas condições— como os protocolos de dosagem, características dos neonatos e o controle estatístico —ao explorar os dados obtidos com os estudos.

E3 traz uma perspectiva interessante ao comparar a morfina (MO) e a metadona (MT) no manejo da Síndrome de Abstinência Neonatal (SAN) em 116 neonatos. A princípio, as análises não expuseram diferenças consideráveis na duração da internação hospitalar ou no tempo de tratamento farmacológico entre os grupos, contudo, a realização de ajustes estatísticos para aspectos importantes, como o local de tratamento e o tipo de opioide materno, revelou um cenário no qual a metadona foi associada a reduções estatisticamente significativas no tempo de internação, com 2,9 dias a menos, e no tempo de tratamento, com 2,3 dias a menos, em comparação com a morfina.

De maneira similar, no estudo de Sutter MB, et al. (2022), não houve diferença estatisticamente significativa entre morfina e metadona no tempo de tratamento (metadona 16,1 dias vs 17,9 dias morfina; p = 0,5) e, com um neonato tratado com morfina, foi necessário clonidina. Por outro lado, no estudo de Tolia VN, et al. (2018), a comparação entre morfina e metadona foi favorável à metadona (18 dias vs 23 dias; p< 0.001) na redução do tempo de internação dos neonatos, além da menor probabilidade, nos neonatos tratados com metadona, de necessitarem de terapias combinadas. Ademais, no estudo de Brown MS, et al. (2015), entre os neonatos que apresentaram SAN e necessitaram de tratamento com opioides, a metadona também exibiu menor tempo de tratamento que a morfina (metadona 14 dias vs morfina 21 dias; p = 0.008); mesmo nos bebês que tiveram sido expostos especificamente à metadona durante a gestação, a própria metadona foi mais eficaz na redução do tempo de tratamento (metadona 14,5 dias vs morfina 25 dias; p = 0.004). Esses resultados demonstram que a metadona pode ser utilizada para desfechos de curto prazo da síndrome, otimizando os efeitos clínicos, diminuindo a exposição do neonato às internações prolongadas e diminuindo os custos hospitalares.

No estudo E4, apresenta-se uma abordagem abrangente ao comparar a morfina (MO), o fenobarbital (FB) e a clorpromazina (CLP) no tratamento da Síndrome de Abstinência Neonatal, envolvendo 120 neonatos em um ensaio com cegamento. Os resultados encontrados não identificaram diferenças estatisticamente significativas no tempo de tratamento da SAN com relação aos três grupos analisados. As medianas de extensão do tratamento foram de 22 dias para MO, 25 dias para CLP e 32 dias para FB, com FB e CLP registrando períodos discretamente maiores que MO, porém sem relevância estatística. Todavia, uma divergência notável emergiu na necessidade de uma segunda droga, na qual apenas 1 dos 33 neonatos do grupo da morfina precisou de medicação auxiliar, em oposição aos 24 de 44 neonatos do

grupo da clorpromazina e 13 de 43 do grupo do fenobarbital. Essas informações sugerem que, apesar de o tempo total de tratamento não ter sido expressivamente diferente, a morfina foi mais eficaz no controle dos sintomas ao considerar um regime de monoterapia, evitando a necessidade de intervenções adicionais na maioria dos casos. Além disso, a inexistência de eventos adversos não atribuíveis à privação de opioides também reforça o perfil de segurança dessas intervenções, posicionando a morfina como uma opção mais favorável para o manuseio inicial da SAN, minimizando a polifarmácia.

Ainda com relação à comparação entre MO e a CLP, é válido destacar que nem todas investigações conduzidas acerca do tópico concordam com os achados expostos pelo estudo E4. No trabalho de Mazurier E, et al. (2008), por exemplo, os pesquisadores compararam duas séries de casos - uma ocorrida entre 1998 e 1999, a qual contou com 17 neonatos com SAN tratados com cloridrato de morfina, e uma que se desenvolveu entre 2000 e 2001, que apresentou 20 neonatos manejados com clorpromazina -, observando, ao final da pesquisa, que os neonatos tratados com CLP apresentaram um tempo de tratamento menor, com significância estatística, em relação àqueles tratados com MO (6 dias; intervalo entre 3.5-9 dias vs 16 dias; intervalo entre 10-21 dias; $p < 0.001$). A divergência considerável entre os resultados dos projetos conduzidos, nesse sentido, torna inviável determinar a superioridade de um dos dois fármacos em análise, sugerindo a necessidade de outros estudos — preferencialmente, ensaios clínicos — acerca da temática, de forma a gerar dados que possibilitem a construção de uma conclusão mais robusta e confiável para a questão.

Ressalta-se que há possíveis limitações inerentes ao tipo de estudo. A qualidade final da revisão está diretamente relacionada à qualidade dos trabalhos selecionados, com suas respectivas limitações, possíveis vieses e possíveis erros de análise. Além disso, embora agrupados nessa revisão sistemática, há uma heterogeneidade basal entre os estudos, que ocorreram em países e populações diferentes. Contudo, o artigo foi útil para a integração entre conhecimentos obtidos a partir de ensaios clínicos realizados com populações distintas, a fim de produzir um conceito comum acerca do uso de morfina na SAN frente a outros fármacos a partir do desfecho principal da redução do tempo de tratamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo permite, portanto, verificar que, em relação a outros medicamentos, a morfina apresentou uma eficiência variável no que tange ao tempo de tratamento necessário para a resolução da Síndrome de Abstinência Neonatal. Quanto à tintura de ópio, a MO apresentou um tempo de tratamento mais longo, mas essa diferença não foi considerada estatisticamente relevante. Quando comparada com o fenobarbital, a duração do tratamento com morfina não apresentou diferença estatisticamente significativa em 2 artigos. Com relação à metadona, a morfina também exibiu maior duração de tratamento para a SAN, com uma diferença que apresentou significância ao considerar ajustes estatísticos para algumas variáveis. A comparação da MO com a clorpromazina também não exibiu divergências significativas no que tange à duração do tratamento. Para além da questão do tempo de duração do tratamento, vale ressaltar que em dois dos estudos incluídos na revisão, os grupos de neonatos tratados com morfina exigiram menos terapias adjuvantes— embora em um dos artigos essa diferença não tenha tido relevância estatística—, um ponto que também deve ser considerado no cenário de criação de protocolos de manejo clínico. Dessa forma, considerando a baixíssima quantidade de estudos sobre a temática disponíveis na literatura, essa revisão incentiva fortemente o desenvolvimento de novos ensaios clínicos que comparem a morfina com outros fármacos, a fim de consolidar os resultados acerca da efetividade da MO no tratamento da SAN e, ao mesmo tempo, verificar o potencial de outras drogas.

REFERÊNCIAS

1. ALLEGAERT K, OEI JL. Neonatal Abstinence Syndrome: Prevention, Management and Outcomes: From Birth to Adulthood. Children (Basel), 2022; 9(8): 1151.
2. BATEMAN JT, et al. Understanding and countering opioid-induced respiratory depression. British Journal of Pharmacology (Oxford), 2023; 180(7): 813–828.

3. BROWN MS, et al. Methadone versus morphine for treatment of neonatal abstinence syndrome: a prospective randomized clinical trial. Journal of Perinatology, 2015; 35(4): 278-283.
4. CHE T, ROTH BL. Molecular basis of opioid receptor signaling. Cell (Cambridge, MA), 2023; 186(24): 5203–5219.
5. CHIA PA, et al. Opioid free anesthesia: feasible? Current Opinion in Anaesthesiology (Philadelphia), 2020; 33(4): 512–517.
6. DAVIS JM, et al. Comparison of Safety and Efficacy of Methadone vs Morphine for Treatment of Neonatal Abstinence Syndrome. JAMA Pediatrics, 2018; 172(8): 741-748.
7. DUMBHARE O, TAKSANDE A. Neonatal Abstinence Syndrome: An Insight Over Impact of Maternal Substance Use. Cureus (San Francisco), 2023; 15(10): e47980.
8. JANSSON LM, PATRICK SW. Neonatal Abstinence Syndrome. Pediatric Clinics of North America (Philadelphia), 2019; 66(2): 353–367.
9. LANGENFELD S, et al. Therapy of the neonatal abstinence syndrome with tincture of opium or morphine drops. Drug and Alcohol Dependence, 2005; 77(1): 31-36.
10. MAZURIER E, et al. Comparison of chlorpromazine versus morphine hydrochloride for treatment of neonatal abstinence syndrome. Acta Pædiatrica, 2008; 97: 1358-1361.
11. NAYERI F, et al. Phenobarbital versus morphine in the management of neonatal abstinence syndrome, a randomized control trial. BMC Pediatrics, 2015; 15: 57.
12. PAUL AK, et al. Opioid Analgesia and Opioid-Induced Adverse Effects: A Review. Pharmaceuticals (Basel), 2021; 14(11): 1091.
13. SANLORENZO LA, et al. Neonatal abstinence syndrome: an update. Current Opinion in Pediatrics (Philadelphia), 2018; 30(2): 182–186.
14. SIU A, ROBINSON CA. Neonatal Abstinence Syndrome: Essentials for the Practitioner. The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics, 2014; 19(3): 147-155.
15. SRIVASTAVA AB, et al. New directions in the treatment of opioid withdrawal. The Lancet (London), 2020; 395(10241): 1938–1948.
16. SUTTER MB, et al. Morphine versus methadone for neonatal opioid withdrawal syndrome: a randomized controlled pilot study. BMC Pediatrics, 2022; 22(1): 345.
17. TOLIA VN, et al. Morphine vs Methadone Treatment for Infants with Neonatal Abstinence Syndrome. The Journal of Pediatrics, 2018; 203: 185-189.
18. VOLKOW ND, BLANCO C. The changing opioid crisis: development, challenges and opportunities. Molecular Psychiatry (London), 2021; 26(1): 218–233.
19. ZHUANG Y, et al. Molecular recognition of morphine and fentanyl by the human μ-opioid receptor. Cell (Cambridge, MA), 2022; 185(23): 4361–4375.e19.
20. ZIMMERMANN U, et al. Treatment of opioid withdrawal in neonates with morphine, phenobarbital, or chlorpromazine: a randomized double-blind trial. European Journal of Pediatrics, 2020; 179: 141-149.