

**CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO
CURSO DE MEDICINA**

Eliane Antunes Li¹

Amanda Prado Mascari ²

Roberta De Medeiros ³

**SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA NEONATAL: REVISÃO DOS ASPECTOS MATERNS E
NEONATAIS**

Categoria: Clínico

¹Acadêmica de Medicina no Centro Universitário São Camilo de São Paulo.
eliane_antunes_li@hotmail.com ; Tel: (11) 95990 - 5449

²Acadêmica de Medicina no Centro Universitário São Camilo de São Paulo.

³Docente de Fisiologia do Centro Universitário São Camilo de São Paulo

**SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA NEONATAL: REVISÃO DOS ASPECTOS MATERNS E
NEONATAIS**

Categoria: Clínico

Descritores: Síndrome de Abstinência Neonatal, Morfina, Tratamento de Substituição de Opiáceos

RESUMO

Introdução: Síndrome de Abstinência Neonatal (SAN) é um conjunto de sinais e sintomas derivados da interrupção da exposição fetal às substâncias ingeridas durante a gravidez, como opioides, antidepressivos e nicotina. Nos Estados Unidos o uso de opiáceos por gestantes mais do que quadruplicou na última década e está intimamente associado com aumento nos casos de SAN.

Objetivos: Apresentar os principais dados da literatura sobre prevenção, fisiopatologia, quadro clínico, tratamentos e prognóstico da SAN.

Metodologia: Utilizamos os descritores "Neonatal Abstinence Syndrome/diagnosis" OR "Neonatal Abstinence Syndrome/physiopathology" entre outros, obtidos por meio da ferramenta MeSH e busca na base de dados MEDLINE. Foram identificados 30 artigos gratuitos entre 2015-2018 e selecionados 17.

Resultados: O diagnóstico consiste em história pré-natal, achados clínicos e aplicação da Escala de Finnegan (EF), que investiga abuso de opioides e outras substâncias. Testes de urina maternos e investigação do mecônio, cabelo, sangue do cordão umbilical e urina do recém-nascido (RN) são utilizados. Alterações no sistema nervoso e gastrointestinal justificam a irritabilidade, convulsões, hipertonia, febre, choro anormal e vômitos. A fisiopatologia não está bem esclarecida, mas acredita-se que alterações nos níveis de neurotransmissores estejam envolvidas. Primeira linha de tratamento do RN é a terapia não farmacológica, com minimização de estímulos ambientais e valorização do repouso, amamentação, massagem e acariciamento. A segunda é farmacológica e repõe Morfina, Metadona ou Buprenorfina com doses e horários de desmame determinados pela EF. Adjuvantes como fenobarbital e clonidina podem ser associados a esses medicamentos caso a monoterapia seja ineficaz. O tratamento de gestantes é a Terapia de Manutenção de Opióides com Metadona ou Buprenorfina. O número de rehospitalizações de crianças com SAN foi maior e ocorreram do 28º dia ao 1º ano de idade. Na literatura há poucos dados a longo prazo possivelmente por dificuldade no acompanhamento após alta hospitalar. Na prevenção da SAN destaca-se cautela na prescrição de opióides e antidepressivos especialmente para mulheres em idade fértil.

Conclusão: Dados sobre prevenção, diagnóstico e tratamento da SAN estão bem descritos na literatura, porém a fisiopatologia e o prognóstico da doença precisam ser melhor pesquisados.

Descritores: Síndrome de Abstinência Neonatal, Morfina, Tratamento de Substituição de Opiáceos

SÍNDROME DE ABSTINÊNCIA NEONATAL: REVISÃO DOS ASPECTOS MATERNS E NEONATAIS

1 INTRODUÇÃO:

A Síndrome de Abstinência Neonatal (SAN) é caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas derivados da interrupção da exposição fetal às substâncias ingeridas pela mãe durante a gravidez ou recebidas pelo recém-nascido precocemente^{1,2}. Os opioides, benzodiazepínicos, nicotina e antidepressivos inibidores específicos da recaptação de serotonina são alguns dos compostos listados na literatura que podem gerar esse quadro. Nos Estados Unidos a prevalência do uso de opioides pelas gestantes mais do que quadruplicou na última década e está intimamente associado com o aumento da incidência da SAN. Dados americanos revelam que em 2004, 7 em 1000 bebês admitidos na UTI neonatal eram portadores dessa síndrome, já em 2013 os dados foram de 27 em 1000 bebês³.

2 OBJETIVOS:

Apresentar os principais dados da literatura sobre prevenção, fisiopatologia, quadro clínico, tratamentos e prognóstico da SAN.

3 METODOLOGIA:

Foram utilizados os descritores "Neonatal Abstinence Syndrome/complications" OR "Neonatal Abstinence Syndrome/diagnosis" OR "Neonatal Abstinence Syndrome/diagnostic imaging" OR "Neonatal Abstinence Syndrome/etiology" OR "Neonatal Abstinence Syndrome/genetics" OR "Neonatal Abstinence Syndrome/organization and administration" OR "Neonatal Abstinence Syndrome/pathology" OR "Neonatal Abstinence Syndrome/physiology" OR "Neonatal Abstinence Syndrome/physiopathology", obtidos por meio da ferramenta MeSH, para realizar a busca na base de dados MEDLINE. Foram encontrados 30 artigos com a data de publicação entre 2015-2018, contudo 17 artigos foram usados na elaboração deste trabalho.

4 RESULTADOS:

4.1 Quadro clínico:

A SAN é uma doença complexa que envolve principalmente os sistemas nervosos central e autônomo e o sistema gastrointestinal^{4,5}. Os sintomas podem aparecer dentro de um período de 2 semanas mas geralmente se iniciam entre o 3^o- 4^o dia após o nascimento⁴. O RN pode apresentar hipertonia, desconforto respiratório, hipoglicemia, febre, instabilidade de temperatura, vômito, diarreia, tremor, choro excessivo, irritabilidade, falta de sono, sucção não coordenada, bocejo, espirro, entupimento nasal, sudorese e escoriação da pele devido a movimentos bruscos realizados^{3,4,6,7,8}. Os episódios de convulsões podem ocorrer, mas estão presentes em apenas 2-11% das crianças com SAN^{3,4,7}. Essas manifestações clínicas variam entre os pacientes e foram associadas a diferenças na metabolização placentária e a fatores genéticos⁴. Os bebês que desenvolvem a síndrome, geralmente nascem com menor peso e são mais propensos a necessitar

de ressuscitação durante o parto⁹. E RNs do sexo masculino foram mais predispostos a serem diagnosticados com SAN e a necessitar de farmacoterapia do que as crianças do sexo feminino.⁶

Neonatos prematuros apresentam a incidência de SAN menor que bebês a termo, acredita-se que devido aos baixos valores de exposição cumulativa, número de receptores de opiáceos, transferência placentária, teor de gordura e metabolização hepática e placentária e imaturidade do cérebro^{4,7}.

Cerca de 77-95% das gestantes dependentes de opiáceos fumam durante a gravidez e na gestação o tabaco pode levar a um risco maior de parto prematuro, restrição do crescimento intrauterino e morte fetal^{5,10}. O uso de nicotina nas 24hrs anteriores ao parto foi relacionada a uma incidência de SAN e tempo de internação maiores^{4,7}.

A fisiopatologia da SAN não está bem esclarecida, acredita-se que alterações nos níveis de neurotransmissores como Dopamina, Serotonina e Noradrenalina estejam envolvidos^{4,7}.

4.2 Diagnóstico:

O diagnóstico geralmente é realizado pela Escala de Finnegan, história pré-natal e achados clínicos. O escore de Finnegan foi originalmente desenvolvido para diagnosticar a abstinência de opiáceos neonatais, mas também tem sido usado para avaliar os sintomas neonatais em bebês expostos a Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) e outras substâncias⁸.

A Escala de Finnegan que é realizada a cada 3-4 horas após o nascimento, consiste em 31 itens para avaliar a presença e a gravidade da SAN. Mesmo que a mãe negue o uso de opioides e outras substâncias, uma pontuação total >8 é sugestiva de SAN grave e 4-7, de SAN leve^{4,7}.

Há estudos que criticam o diagnóstico a partir exclusivamente dessa escala porque continua incontestada desde a sua criação, há cerca de 40 anos, é fortemente pautada na catalogação de sinais específicos de abstinência e nunca foi validada¹¹.

Sugere-se a investigação do uso de substâncias pelas gestantes através de perguntas e/ou por teste de urina, que identifica apenas Morfina, Codeína e derivado de Heroína¹⁰. Além disso pode-se realizar a investigação a partir de espécimes do RN como o mecônio e cabelo, que identificam exposições mais antigas, e urina e sangue do cordão umbilical, que identificam exposições mais recentes^{4,5}.

4.3 Tratamento:

Preconiza-se em muitos protocolos que os cuidados iniciais de todos os bebês que foram expostos a substâncias no útero devam ser individualizados, de suporte e não-farmacológicos⁵. Essa terapia que não envolve medicamentos utiliza-se da minimização de estímulos ambientais luminosos e sonoros e de práticas como repouso e sono adequados, alimentação hipercalórica, amamentação, massagem, musicoterapia, recrutamento de voluntários para acariciar o bebê e enrolamento dos neonatos em panos, dando-lhes a sensação de serem segurados por tempo integral^{1,4,5}. Estudos

têm demonstrado consistentemente que bebês que ficam no quarto com suas mães (alojamento conjunto) têm uma permanência hospitalar e duração da terapia mais curtas⁵.

Além disso, há evidências de que crianças com SAN que são amamentadas tendem a ter sintomas menos graves, um tempo de internação mais curto e requerem menos tratamento farmacológico do que bebês alimentados com fórmula^{4,5,7}. Para crianças que têm um ganho de peso inadequado, um aumento na frequência de mamadas com fórmula sem lactose e alta caloria pode ser necessário para reduzir alguns dos efeitos da SAN, incluindo aumento do gasto de energia, refluxo, vômito e diarreia. Para a mãe o ato de amamentar também traz benefícios como a diminuição do estresse, maior autoconfiança materna e maior vínculo entre a mãe e o bebê. No entanto, a amamentação é contra-indicada caso a mãe esteja utilizando ativamente heroína e outras droga ilícitas pois podem causar tremores, vômitos, inquietação, letargia, má alimentação e supressão respiratória nos bebês¹⁰. Entre as mães que recebem tratamento de reposição de opióides, os índices de aleitamento materno permanecem baixos devido a dificuldades com a alimentação infantil, separação do recém-nascido da mãe resultante da internação, falta de incentivo dos profissionais de saúde que desconhecem os benefícios da amamentação durante o tratamento de substituição de opiáceos e preocupações com a sedação neonatal ou efeitos adversos.⁵

A terapia farmacológica, 60-80% dos casos, só deverá ser instaurada nos casos em que a terapia não-farmacológica é insuficiente para atenuar os sinais e sintomas de SAN ou em que a pontuação recalculada na escala de Finnegan indique um valor superior a 8^{5,7}. Essa escala também é utilizada para determinar a dose terapêutica e os horários de desmame.

O tratamento, consiste normalmente na reposição via oral de Morfina ou Metadona. A Morfina possui uma meia-vida curta, o que facilita o ajuste da dose durante o tratamento e a Metadona, uma meia-vida mais longa, o que resulta em uma concentração sanguínea mais consistente ao longo do tempo e uma dosagem menos frequente^{4,5,7, 10}. Desvantagens também foram citadas em estudos. A morfina está associada a uma internação prolongada e riscos aumentados de sedação e depressão respiratória e a metadona contém etanol⁵. Outro fármaco que pode ser utilizado é a buprenorfina que foi associado a menores durações de tratamento e hospitalização em relação à Morfina. Agentes adjuvantes como o fenobarbital e a clonidina podem ser associados a esses medicamentos caso os regimes de monoterapia sejam ineficazes. A Clonidina age reduzindo o tônus simpático, portanto, contrariando os sintomas da SAN^{4,7} e o fenobarbital é uma droga de escolha para a SAN não-opióide. Este último, no entanto, não previne convulsões na dosagem administrada para abstinência, nem melhora os sintomas gastrointestinais⁸.

Quando o cuidado da SAN é dado em Unidades de terapia intensiva neonatal (UTINs), o foco é frequentemente o uso de fármacos na terapia¹². Durante a hospitalização, bebês em regime farmacológico devem ser monitorados com oximetria de pulso e / ou monitoramento cardiorrespiratório para detectar apneia, bradicardia, convulsões e arritmias cardíacas que podem ocorrer na SAN¹³.

Apesar da importância do tratamento farmacológico, não existe um padrão de tratamento universalmente aceito. Há variações quanto ao uso de doses baseadas no peso ou nos sintomas, limiar para iniciar tratamento, doses iniciais, protocolos de desmame e medicações adjuvantes⁵.

No caso da gestante, o tratamento indicado é a terapia de manutenção de opioides (TMO) com Metadona ou Buprenorfina. Os benefícios dessa terapia são melhor adesão ao pré-natal, diminuição dos episódios de abstinência, do uso ilícito e dos comportamentos de risco que previne a disseminação de doenças como o HIV e a Hepatite C^{4,7, 10}. A Buprenorfina em relação a Metadona tem menor risco de overdose, interação medicamentosa, retirada menos abrupta e pode diminuir a incidência ou severidade da SAN. Porém, apresenta maior taxa de abandono, início de tratamento difícil e prováveis efeitos colaterais hepáticos^{4,7}. A terapia não-farmacológica da mãe consiste na retirada supervisionada da substância de abuso mas não é indicada caso a TMO esteja disponível⁴. No ano de 2015, BENCE e colaboradores fizeram um relato de caso dos efeitos do tabaco (30 cigarros/dia) em 03 gestações. Na primeira gestação, o bebê nasceu sem nenhuma comorbidade associada. Após esse período, a mulher desenvolveu um quadro de depressão e iniciou o uso de Tianeptina (antidepressivo inibidor não seletivo da MAO). Na segunda gestação, já havia desenvolvido uma dependência pelo medicamento e não informou ao médico do uso da substância durante as consultas de pré-natal. O bebê nasceu a termo e sem complicações durante o parto, porém após 24h começou a desenvolver SAN que foi confirmada pela escala de Finnegan. A criança e a mãe foram acompanhadas nos anos seguintes e não apresentaram complicações, mas a mãe manteve seu quadro de dependência. Após 2 anos, a mulher engravidou novamente e por volta do quinto mês de gestação decidiu iniciar o tratamento para sua dependência. O bebê nasceu a termo sem nenhuma comorbidade e não desenvolveu SAN nos dias seguintes. Este estudo mostra que a implementação da TMO durante a gestação diminui o risco de desenvolvimento da SAN e que o conhecimento das consequências do uso durante a gravidez ajuda na prevenção da síndrome nos neonatos.

Tanto para o tratamento farmacológico quanto não-farmacológico, é necessária a presença de uma equipe multiprofissional de saúde que entenda a dificuldade na luta contra o abuso de substâncias e possa acolher os pacientes com respeito e empatia pois muitos já possuem histórico de problemas psiquiátricos e psicossociais⁷. Após a alta, recomenda-se o acompanhamento das crianças expostas a opioides por pediatras para monitoramento do desenvolvimento¹⁰.

O Polimorfismo de nucleotídeos simples (SNPs) em genes específicos da mãe e da criança é identificado como importante influência no risco de dependência de opiáceos e como moderador de resposta à terapia com essas drogas. Alguns dos genes identificados em estudos foram o da prepronociceptina (PNOC), do receptor μ -opióide e aqueles relacionados com a dopamina, como a catecol-O-metiltransferase (COMT), e com a via endógena do estresse¹⁴. A PNOC é um precursor da nociceptina, ligante do receptor opióide. Como a nociceptina também diminui a transmissão de dopamina via ativação da atividade GABAérgica e é anti-analgésica, isso pode explicar as diferenças na resposta do bebê ao processo estressante de abstinência de opióides.

Defende-se que a dopamina é o principal neurotransmissor envolvido na dependência, uma vez que drogas aditivas, como os opióides, elevam os níveis de dopamina acima da linha de base.

Foi demonstrado que SNPs como rs4680 (158A> G) em COMT resultam em uma redução de 3 a 4 vezes na quantidade dessa enzima e níveis mais altos de dopamina circulantes. Além disso, descobriu-se que alelos menores em rs4732636 e rs351776 nos bebês estavam associados à severidade da SAN e variantes menores na COMT rs4680 e rs750603 foram associadas à redução dos problemas da SAN¹⁴.

O estresse materno pré-natal pode comprometer o ambiente intra-uterino e pode ser transmitido à criança, com elevações associadas nos níveis de cortisol e interação materno-infantil prejudicada, que podem afetar o comportamento neurológico do bebê. O estresse materno e os níveis elevados de cortisol podem afetar o desenvolvimento do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA), um dos principais reguladores da resposta ao estresse. Os bebês de mães com transtornos por uso de opióides são expostos a altos níveis de estresse psicossocial materno durante a gravidez que podem ser transmitidos aos bebês e contribuem para a gravidade da abstinência¹⁴.

Estudos iniciais dos genes OPRM1 e COMT indicaram que neonatos com exposição intra-uterina ao opióide com genótipo OPRM1 118A> G AG / GG necessitavam menos de tratamentos para SAN e o tempo de internação era reduzido quando comparado com aqueles de genótipo AA. Os neonatos com genótipo COMT 158A> G AG / GG também tiveram um tempo de permanência encurtado em comparação aos neonatos com o genótipo AA e foram menos propensos a serem tratados com 2 ou mais medicamentos. Alterações epigenéticas (metilação do DNA que não altera a sequência, mas altera a função da proteína) do promotor OPRM1 também foram associadas à necessidade de 2 ou mais medicamentos para o tratamento do NAS.

O aumento na incidência de SAN apresentou também um impacto nos custos em saúde da criança, associada a internações hospitalares prolongadas no intervalo de 3 a 8 semanas e totalizando uma média de custo de US \$ 93.000 por crianças afetadas¹⁴. Essa Internação prolongada resulta no uso da maior parte dos recursos, destinados à saúde de crianças, com a síndrome da abstinência neonatal em detrimento aos cuidados das crianças sem essa síndrome⁵. A média de gastos de hospitais que cuidam de pacientes com SAN são de aproximadamente US\$53.400,00 enquanto nos demais hospitais infantis é de US\$9.500,00¹⁰.

4.4 Prevenção:

O crescimento no número de casos de SAN é atribuído ao uso mais liberal de opióides prescritos para o controle da dor na gravidez, uso ilícito e o aumento nos programas de substituição pelo tratamento com adição dessas drogas.

Diante do crescimento no abuso de opiáceos nos EUA, a cautela na prescrição, especialmente para mulheres em idade fértil, tem sido uma iniciativa preventiva da SAN. Para isso é feito o monitoramento da prática de prescrição, a regulação de clínicas de controle de dor e o estabelecimento de doses limites de opioide em diretrizes farmacológicas. Além disso, como a SAN

não está associada restritamente ao uso de opioides, estratégias de prevenção quanto ao uso da nicotina e de antidepressivos do tipo ISRS também estão sendo executadas. As gestantes devem ser informadas sobre as consequências que as substâncias por uso ilícito, prescrição ou TMO podem trazer para o bebê como a chance de desenvolver SAN e outros riscos¹⁰. Especialmente às fumantes, deve-se comunicar sobre o risco de morte fetal e a importância da cessação do tabagismo durante todas as consultas pré-natais.

Estudos recentes indicaram que há uma combinação de fatores, como os polimorfismos genéticos, que podem influenciar a expressão gênica das CYPs (envolvidas no metabolismo hepático de primeira passagem dos ISRS)¹⁵. Fenótipos farmacogenéticos distintos da CYP foram associados a ocorrência de toxicidades graves e a diferentes eficácias do fármaco. Baseando-se nisso, têm sido publicadas diretrizes farmacogenéticas para fornecer informações sobre a interpretação do teste do genótipo CYP2C19 e / ou CYP2D6, para orientar a dosagem de ISRSs¹⁵.

4.5 Consequências:

Após a alta, principalmente os recém-nascidos que foram expostos a opioides de meia-vida longa, como metadona e buprenorfina, devem ser monitorados porque outras manifestações clínicas da síndrome podem se desenvolver tardiamente⁵

A longo prazo ainda não se sabe as consequências da SAN, mas um estudo realizado por UEBEL e colaboradores fizeram o acompanhamento de todos os recém-nascidos no estado New South Wales na Austrália entre 2000 e 2011 e os dados coletados de rehospitalização e mortalidade foram de crianças entre 2 e 13 anos de idade. Notou-se o aumento da incidência de ansiedade, transtornos comportamentais e emocionais, déficit de atenção, comportamento destrutivo, maior necessidade de encaminhamento psiquiátricos e psicológicos até a adolescência e 12 vezes mais propensão a estrabismo e nistagmo nas crianças que tiveram a SAN. Outros fatores que podem agravar este quadro é o estresse ambiental, por conta de um ambiente familiar caótico e problemas econômicos, como pobreza e desnutrição⁹.

A maioria dos episódios de rehospitalizações ocorreram do 28º dia ao 1º ano de idade, porém as chances em relação às outras crianças se mantiveram altas até o fim da realização do estudo. O autor constata que o contexto socioambiental relacionado com o uso de drogas pelos pais dificulta a realização de um acompanhamento adequado após a alta hospitalar⁹.

A maior incidência de complicações também está relacionada ao menor cuidado pré-natal das mães dependentes e pelo fato de serem mais jovens e mais propensas a fumar durante a gestação. Foi visto também, em outro estudo, que crianças expostas a multidrogas durante o período intra-uterino possuem cérebro menor, córtex mais fino, capacidade cognitiva reduzida e maiores problemas comportamentais⁴.

Em outro estudo realizado no Estado de Washington, crianças com histórico de diagnóstico da SAN mostraram-se significativamente mais propensas a serem readmitidas no hospital nos primeiros cinco anos de vida do que as crianças não expostas. 21,3% dos pacientes com qualquer diagnóstico

da SAN tiveram pelo menos uma readmissão, em comparação com 12,7% dos recém-nascidos não expostos com pelo menos uma readmissão ².

5 CONCLUSÃO:

Os objetivos deste trabalho foram alcançados principalmente no que se refere à prevenção, quadro clínico e tratamentos da SAN. No entanto, há poucos dados na literatura sobre o prognóstico e a fisiopatologia. Além disso, foi controverso observar que, apesar das substâncias utilizadas pelas gestantes serem distintas, as consequências para os descendentes é bastante similar, caracterizando um quadro sindrômico generalizado. Sugere-se, portanto, a realização de mais estudos que investiguem melhor esses tópicos.

REFERÊNCIAS:

1. Loudin S, Werthammer J, Prunty L, et al. A management strategy that reduces NICU admissions and decreases charges from the front line of the neonatal abstinence syndrome epidemic. *J Perinatol* [Internet]. 2017 out [acesso 23 julho 2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28682317>
2. Cordelie EW et al. Neonatal abstinence syndrome and early childhood morbidity and mortality in Washington state: a retrospective cohort study. *J Perinatol* [Internet]. 2017 out [acesso 23 julho 2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5630496/>
3. More infants suffering from withdrawal. *Manag Care*. 2015 jun;24(6):33.
4. Stover MW, Davis JM. Opioids in Pregnancy and Neonatal Abstinence Syndrome. *Semin Perinatol* [internet]. 2015 nov [acesso em 1 agosto 2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26452318>
5. McQueen K, Oikonen JM. Neonatal Abstinence Syndrome. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 dez [acesso 23 julho 2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28002715>;
6. Charles MK et al. Male Sex Associated with Increased Risk of Neonatal Abstinence Syndrome. *Hosp Pediatr* [Internet]. 2017 jun [acesso 23 julho 2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28465360>
7. Kraft WK, Stover MW, Davis JM. Neonatal abstinence syndrome: Pharmacologic strategies for the mother and infant. *Semin Perinatol* [internet]. 2016 Abr [acesso em 22 julho 2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26791055>
8. Erol S, Ozcan B, Celik IH, et al. Neonatal abstinence syndrome due to prenatally citalopram exposure: A case report. *Arch Argent Pediatr* [Internet] 2017 [acesso 23 julho 2018]. Disponível em: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2017/v115n6a25e.pdf>

9. Uebel H et al. Reasons for Rehospitalization in Children Who Had Neonatal Abstinence Syndrome. *Pediatr* [internet]. 2015 fev [acesso em 25 julho 2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26371197>
10. Krans EE., Cochran G, Bogen DL. Caring for opioid dependent pregnant women: prenatal and post partum care considerations. *Clin Obstet Gynecol* [internet]. 2015 jun [acesso em 21 julho 2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25775440>
11. Grossman MR, Osborn RR, Berkwitz AK. Neonatal Abstinence Syndrome: Time for a Reappraisal. *Hosp Pediatr* [Internet]. 2017 fev [acesso 23 julho 2018]. Disponível em: <http://hosppeds.aappublications.org/content/7/2/115>
12. Bogen DL et al. Wide Variation Found in Care of Opioid-Exposed Newborns. *Acad Pediatr* [Internet]. 2017 mai [acesso 23 julho 2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27889436>
13. Chung EK et al. Current Scope of Practice for Newborn Care in Non-Intensive Hospital Settings. *Hosp Pediatr* [Internet]. 2017 ago [acesso 23 julho 2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28694290>
14. Wachman EM et al. Association of maternal and infant variants in PNOC and COMT genes with Neonatal Abstinence Syndrome severity. *Am J Addict* [Internet]. 2017 jan [acesso 23 julho 2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27983768>
15. Pogliani L et al. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of SSRIs during pregnancy: An observational study. *Therapeutic drug monitoring* [Internet]. 2016 [acesso 23 julho 2018]. Disponível em: <https://air.unimi.it/retrieve/handle/2434/486517/809903/TDM%202016.pdf>
16. Bence C et al. Neonatal Abstinence Syndrome Following Tianeptine Dependence During Pregnancy. *Pediatr* [internet]. 2015 set [acesso em 19 julho 2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26659818>
17. Dooley R et al. Narcotic tapering in pregnancy using long-acting morphine: an 18-month prospective cohort study in northwestern Ontario. *Can Fam Physician* [internet]. 2015 Fev [acesso em 29 julho 2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25821873>