

## Farmacologia e farmacocinética neonatal

Alan de Araújo Vieira

SciELO Books / SciELO Livros / SciELO Libros

MOREIRA, MEL., LOPES, JMA and CARALHO, M., orgs. *O recém-nascido de alto risco: teoria e prática do cuidar* [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2004. 564 p. ISBN 85-7541-054-7. Available from SciELO Books <<http://books.scielo.org>>.



All the contents of this chapter, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons Attribution-Non Commercial-ShareAlike 3.0 Unported.

Todo o conteúdo deste capítulo, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença Creative Commons Atribuição - Uso Não Comercial - Partilha nos Mesmos Termos 3.0 Não adaptada.

Todo el contenido de este capítulo, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-CompartirIgual 3.0 Unported.

# FARMACOLOGIA E FARMACOCINÉTICA NEONATAL

10

---

*Alan de Araújo Vieira*

Há importantes diferenças entre recém-nascidos (RNs) prematuros, recém-nascidos a termo e lactentes jovens quanto à absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de drogas. Variáveis como idade gestacional, composição corporal, idade pós-natal, terapia concomitante com outras drogas, acidemia/hipoxemia e perfusão tecidual influenciam a dinâmica dos medicamentos no organismo. Há também o desenvolvimento das interações droga-receptor, dependentes do número de receptores no organismo, de suas afinidades, regulações e das modulações de suas ações.

O RN está em estado de maturação rápida e contínua, influenciando os efeitos terapêuticos e tóxicos das drogas e fazendo com que o conhecimento sobre a influência da idade e das patologias na farmacocinética de prematuros seja um campo em constante aprendizado e pesquisa, ainda apresentando muitas lacunas a serem estudadas.

## FATORES QUE INFLUENCIAM A FARMACOCINÉTICA NOS PREMATUROS ABSORÇÃO DE DROGAS

A absorção de drogas se refere à translocação das drogas do sítio de administração até a circulação sistêmica. Enquanto a administração intravascular – arterial ou venosa – possibilita bioviabilidade completa e imediata, a administração extra-vascular – oral, retal, inalatória, tópica

e intramuscular – impõe a necessidade do rompimento de várias barreiras para que a droga alcance o sítio de ação desejada, processo este que pode ser influenciado por vários fatores relacionados à idade (Gilman, 1990).

O processo primário de absorção de drogas é a difusão passiva de moléculas não-ionizadas para a circulação sistêmica, através de membranas lipídicas. Fatores específicos ao sítio de administração interferem diretamente nesse processo. Por exemplo, o pH gástrico, o tempo de esvaziamento gástrico, a colonização bacteriana intestinal, a produção de suco biliar e a perfusão gastrointestinal interferem diretamente na absorção de drogas administradas por via oral.

Acredita-se que a produção de ácido gástrico no prematuro – principalmente menor de 32 semanas – seja menor que a do RN a termo até a segunda ou terceira semanas de vida pós-natal, o que explicaria a diferença na absorção de drogas administradas por via oral: drogas fracamente básicas (Penicilina, Ampicilina, Eritromicina etc.) se mantêm não-ionizadas e apresentam absorção facilitada, enquanto drogas ácidas (Fenobarbital, Fenitoína) se tornam ionizadas e apresentam absorção dificultada. No estômago, a presença de alimentos que diminuem o pH gástrico interfere diretamente na absorção de drogas administradas por via oral.

Outro fator relacionado à idade que interfere na absorção de drogas administradas por via oral é o tempo de esvaziamento gástrico, geralmente lento nos prematuros – 6 a 8 horas –, acarretando, por demora na liberação da droga para o lúmen intestinal, picos de concentração sérica de drogas mais tardiamente.

A atividade e a concentração das enzimas gástricas, dos sais biliares e das bactérias intestinais interferem diretamente na absorção de drogas administradas por via oral e também variam com a idade do RN, podendo não só gerar redução da absorção de vitaminas lipossolúveis como também influenciar a formação de compostos de drogas na forma conjugada (Morselli, 1989). Importante lembrar que a administração de drogas por via oral é geralmente determinada por condição clínica de estabilidade hemodinâmica ou pela presença de tolerância à dieta enteral.

A absorção de drogas administradas por via subcutânea ou intramuscular não é boa nos prematuros em função do baixo fluxo regional de sangue e da baixa reserva de massa muscular. Drogas lipofílicas se difundem rapidamente pelos capilares, mesmo mantendo em pH fisiológico um grau necessário de hidrofília para prevenir precipitações no sítio de injeção. Em geral, essas vias de administração de drogas são muito pouco utilizadas nos RNs, exceto para administração de vitamina K, aminoglicosídeos e eritropoietina.

A administração de drogas por via percutânea em RNs é muito controversa, pois pode ser causa de efeitos tóxicos inesperados em consequência da falta de controle da quantidade de droga absorvida. A pele do RN prematuro, menos queratinizada, com alto grau de hidratação e alta taxa de superfície corporal por peso é um sítio ideal de absorção de drogas, diferente de forma significativa da do RN nascido a termo. As características de imaturidade da pele do prematuro, entretanto, desaparecem em três semanas, inviabilizando, na prática, a utilização dessa via de administração de drogas de forma habitual (Morselli, Franco-Morselli & Bossi, 1980).

A absorção de drogas administradas por via retal é influenciada por vários fatores – presença de fezes, velocidade do trânsito intestinal etc. –, e também pela localização da droga no reto. Drogas que ficam em contato com a parte superior da parede do reto são absorvidas e encaminhadas ao fígado pela corrente sangüínea, reduzindo sua bioviabilidade sistêmica pela degradação realizada pelas enzimas hepáticas. As drogas que ficam em contato com a parte inferior da parede do reto são absorvidas pelo plexo venoso da mesentérica inferior e direcionadas à circulação sistêmica sem passar pelo fígado, não sendo, então, metabolizadas pelas enzimas hepáticas.

## DISTRIBUIÇÃO DAS DROGAS

A distribuição é o processo de movimentação das drogas através dos vários compartimentos corporais – órgãos, fluidos, tecido gorduroso e

músculos – e depende de vários fatores: pH dos tecidos, tamanho e composição dos compartimentos, concentração sérica de proteínas carreadoras, permeabilidade das membranas e de fatores hemodinâmicos, tais como débito cardíaco e perfusão tecidual (Reed & Besunder, 1989).

Com o avançar da idade, ocorrem várias mudanças na composição corporal do RN, principalmente no compartimento hídrico. Essas mudanças são diretamente afetadas pelo meio no qual se desenvolve o RN (intra-uterino ou extra-uterino) e pela presença de doenças tanto na mãe quanto no feto. Por exemplo, RNs filhos de diabéticas possuem grande compartimento corporal gorduroso; ao contrário, RNs desnutridos intra-útero (crescimento intra-uterino retardado) possuem este compartimento bem reduzido. Essas diferenças alteram a distribuição das drogas no organismo e afetam diretamente a dose necessária de droga a ser administrada para atingir a concentração sérica adequada ao efeito esperado.

A concentração sérica de proteínas, principalmente as que se ligam às drogas – albumina, lipoproteínas, glicoproteínas e beta-globulinas –, interfere diretamente em sua distribuição, *clearance* e atividade farmacológica.

Os prematuros, por apresentarem concentração sérica de proteínas diminuída, alta concentração de albumina fetal – que tem afinidade diminuída para ligação às drogas –, pH plasmático baixo – o que reduz a ligação protéica às drogas ácidas – e concentração sérica de moléculas competidoras à ligação das drogas com as proteínas, como a bilirrubina e os ácidos graxos livres, são susceptíveis a maior concentração de droga livre e biodisponível. Assim, uma dose padrão se torna uma dose exagerada e causa efeitos tóxicos. Por outro lado, o maior volume de distribuição de drogas aos tecidos acarreta maior necessidade de concentração de drogas por quilo de peso corporal para manter a concentração sérica adequada, pois as drogas livres de proteínas estão, também, mais disponíveis para serem metabolizadas e excretadas (Stewart & Hampton, 1987).

O efeito de algumas patologias pode alterar a distribuição das drogas no organismo do RN. A persistência do canal arterial, a hipertensão

pulmonar persistente e a hipoplasia de ventrículo esquerdo, por exemplo, podem gerar fluxo sanguíneo diminuído para alguns tecidos, que podem ser, justamente, alvos da ação de certas drogas e, ainda, sítios de metabolização de outras.

## METABOLISMO

Algumas drogas exigem biotransformação para serem eliminadas (para solutos mais hidrossolúveis, por exemplo). Outras necessitam da biotransformação para se tornarem ativas (Teofilina para Cafeína, por exemplo). O principal órgão atuante nessas transformações é o fígado. Contudo, pode ocorrer também no plasma, na pele, nos pulmões, na supra-renal, no intestino e no rim (Gow et al., 2001). É difícil prever o grau de maturação dos órgãos responsáveis por essas biotransformações. Em geral, essas características estão diminuídas nos prematuros, principalmente pelo número reduzido de células fisiologicamente preparadas para tais atividades e pela ação enzimática, pelo fluxo sanguíneo hepático e pela excreção de suco biliar diminuídos, gerando biodisponibilidade mais prolongada das drogas.

## ELIMINAÇÃO RENAL

A eliminação renal de drogas se dá via filtração glomerular, secreção e reabsorção tubular, funções diminuídas no prematuro. A fração de filtração glomerular é diretamente relacionada à idade gestacional e à maturação da função renal, que pode ser influenciada pela exposição de drogas no período pré-natal, tais como a Betametasona, que aumenta a fração de filtração glomerular e a Indometacina, que aumenta a resistência vascular renal, diminui a filtração e a fração de filtração glomerular (Van den Anker, 1996).

As taxas de filtração glomerular dos RNs vão se aproximar das taxas dos adultos após cinco meses de idade pós-natal nos nascidos a termo. Porém, nos prematuros a imaturidade anatômica e funcional renal vai perdurar por até um ou dois anos.

A secreção tubular se torna completamente madura por volta dos cinco meses de vida. Drogas como furosemida, penicilinas e morfina, que

dependem da secreção para serem eliminadas, apresentam *clearance* diminuído até então.

Por conta de todos os fatores apresentados, a administração de drogas em RNs, principalmente nos prematuros, deve ser avaliada cuidadosamente. A dose deve ser corrigida tanto para a idade gestacional ao nascimento quanto para a idade pós-natal. A seguir, uma relação das drogas mais freqüentemente utilizadas na prática clínica neonatal, com um resumo de suas principais características (Young & Mangum, 2002).

## PRINCIPAIS DROGAS UTILIZADAS EM NEONATOLOGIA DROGAS COM AÇÃO NO APARELHO RESPIRATÓRIO AMINOFILINA/TEOFILINA

- Uso: tratamento de apnéia e broncodilatação.
- Dose ataque: 4 a 6 mg/kg. Infusão em 30 min.
- Dose manutenção: 1,5 a 3 mg/kg. Infusão em 30 min com intervalo de 8 a 12 h.
- Ação: estimula centro respiratório e quimiorreceptores periféricos, estimula contratilidade do diafragma, diminui fluxo cerebral, aumenta excreção de cálcio na urina e diurese, pode gerar RGE.
- Efeitos adversos: taquicardia, hiperglicemia, irritação GI, irritabilidade SNC, calcificações renais.
- Incompatibilidade: Cefotaxime, Ceftriaxone, Penicilina G, Dobutamina, Epinefrina, Insulina, Fenitoína.

## CITRATO DE CAFÉINA

- Uso: apnéia neonatal.
- Dose ataque: 20 a 40 mg/kg, EV (BIC 30 min) ou VO (equivalente a 10 a 20 mg/kg de caféina).
- Dose manutenção: 5 a 8 mg/kg, EV ou VO, intervalo de 8 a 12 h.
- Ação: estimula centro respiratório.
- Efeitos adversos: vômitos, taquicardia, geralmente menos intensa que

com o uso de aminofilina, enterocolite necrosante.

Incompatibilidade: sem relato.

Obs: não disponível no Brasil, mas pode ser manipulado em farmácias.

## DEXAMETASONA

Uso: facilitar extubação traqueal e reduzir risco de Displasia Broncopulmonar (DBP).

Dose: 0,07 a 0,15 mg/kg/dia. Se para DBP, usar doses menores que as farmacologicamente recomendadas, entre o 7<sup>o</sup> e o 14<sup>o</sup> dia de vida, não usar concomitantemente à Indometacina.

Ação: antiinflamatório não-hormonal (glicocorticóide).

Efeitos adversos: deficiência no desenvolvimento cerebral, hemorragia e perfuração TGI, NEC, hiperglicemia, hipertensão, hipertrofia septal do ventrículo esquerdo, alterações hidroeletrólíticas.

Incompatibilidade: Midazolan e Vancomicina.

## SURFACTANTE

Uso: Doença de Membrana Hialina, pneumonia, síndrome de aspiração meconial,

Dose: 100 mg/kg – endotraqueal.

Ação: diminui a tensão superficial dos alvéolos pulmonares.

Efeitos adversos: hemorragia pulmonar, principalmente em RN de muito baixo peso com persistência de canal arterial.

Incompatibilidade: sem relato.

## ANTIBIÓTICOS

### AMINOGLICOSÍDEOS

#### AMICACINA

Uso: bacilos gram-negativos.

Dose: varia de 15 a 18 mg/kg, com intervalo de 24 a 48 h, de acordo com idade gestacional, presença de asfixia, PCA ou tratamento concomitante com Indometacina. A dose e o intervalo das doses estão no Quadro 1.

- Efeitos adversos: disfunção tubular renal transitória, surdez, bloqueio neuromuscular, principalmente quando do uso associado a outras drogas com ação nos mesmos sítios.
- Incompatibilidade: emulsões gordurosas, Anfotericina B, Ampicilina, Imipenen/Cilastatin, heparina, Meticilina, Oxacilina, Penicilina G, Fenitoína, Tiopental, Ticarcilina/Clavulanato.

Quadro 1 – Dose e intervalo da Amicacina por idade gestacional

Idade gestacional (sem)	Dose (mg/kg/dose)	Intervalo em horas
< 27	18	48/48
28-30	18	36/36
31-33	16	36/36
> 34	15	24/24

Fonte: Young & Mangum (2002)

#### GENTAMICINA

- Uso: bacilos gram-negativos aeróbios, principalmente *Pseudomonas*, *Klebsiella* e *E. coli*.
- Dose: varia de 4 a 5 mg/kg, com intervalo de 24 a 48 h, de acordo com idade gestacional, presença de asfixia, PCA ou tratamento concomitante com indometacina. A dose e o intervalo das doses constam no Quadro 2.
- Efeitos adversos: disfunção tubular renal transitória, surdez, bloqueio neuromuscular, principalmente quando do uso associado a outras drogas com ação nos mesmos sítios.
- Incompatibilidade: Anfotericina B, Ampicilina, Cefepime, Furosemida, Imipenen/Cilastatin, Heparina, Indometacina, oxacilina, penicilina G, Propofol, Ticarcilina/Clavulanato.

Quadro 2 – Dose e intervalo da Gentamicina por idade gestacional

Idade gestacional (sem)	Dose (mg/kg/dose)	Intervalo em horas
< 29	5,0	48/48
30-33	4,5	48/48
34-37	4,0	36/36
> 38	4,0	24/24

Fonte: Young & Mangum (2002)

## PENICILINAS

### PENICILINA G

- Uso: sífilis congênita, gonococcias e estreptococcias (não-enterocólicas).
- Dose: 25.000 a 50.000 IU/kg/dose – bacteremia, 75.000 a 100.000 IU/kg/dose-meningite, intervalos variando de 6 a 12 h, de acordo com idade pós-natal e idade gestacional.
- Efeitos adversos: raros, incluindo depressão da medula óssea e hepatite. Reações alérgicas não foram relatadas em RNs.
- Incompatibilidade: aminoglicosídeos, Aminofilina, Anfotericina B e Metoclopramida.

### AMPICILINA (PENICILINA SEMI-SINTÉTICA)

- Uso: *Streptococcus* do grupo B, *Listeria monocytogenes* e *E. coli* susceptíveis.
- Dose: 25 a 50 mg/kg/dose, com intervalos variando de 6 a 12 h, de acordo com idade pós-natal e idade gestacional. Para casos de meningite e infecções por *Streptococcus* do grupo B, alguns recomendam 100 mg/kg/dose.
- Efeitos adversos: convulsões em doses muito altas, reações alérgicas raramente.
- Incompatibilidade: aminoglicosídeos, Eritromicina, Fluconazol, Hidralazina, Metoclopramida e Midazolan.

### OXACILINA

- Uso: infecções por *Staphylococcus* produtores de penicilinase.
- Dose: 25 a 50 mg/kg lentamente, com intervalos variando de 6 a 12 h, de acordo com idade pós-natal e idade gestacional.
- Efeitos adversos: nefrite intersticial, depressão da medula óssea, rash cutâneo.
- Incompatibilidade: aminoglicosídeos.

### CEFALOSPORINAS DE 3ª GERAÇÃO

#### CEFOTAXIME

- Uso: germes gram-negativos susceptíveis (meningite e infecções graves) e infecção gonocócica disseminada.
- Dose: 50 mg/kg/dose, intervalo de 6 a 12 h, de acordo com idade pós-natal e gestacional. Infusão em 30 minutos.
- Efeitos adversos: raros, podendo incluir rash cutâneo, flebite, diarreia, leucopenia, granulocitopenia e eosinofilia.
- Incompatibilidade: Aminofilina, Fluconazol, Bicarbonato de sódio e Vancomicina.

#### CEFTAZIDIME

- Uso: germes gram-negativos susceptíveis (meningite e infecções graves).
- Dose: 30 mg/kg/dose, intervalo de 8 a 12 h, de acordo com idade pós-natal e gestacional. Infusão em 30 minutos.
- Efeitos adversos: raros, podendo incluir rash cutâneo, diarreia, elevação das enzimas hepáticas, eosinofilia e teste de Coombs positivo.
- Incompatibilidade: Fluconazol, Midazolan e Vancomicina.

#### CEFTRIAXONE

- Uso: germes gram-negativos susceptíveis (meningite e infecções graves).
- Dose: 50 a 100mg/kg, com intervalo de 24h. Infusão em 30 minutos.
- Efeitos adversos: compete com a bilirrubina em sua ligação com a albumina, eosinofilia, trombocitose, leucopenia, aumento do tempo de

sangramento, diarreia, aumento das escórias nitrogenadas e das enzimas hepáticas, cálculos vesicais.

- Incompatibilidade: Amonifilina, Fluconazol e Vancomicina.

## CEFALOSPORINAS DE 4ª GERAÇÃO

### CEFEPIME

- Uso: germes gram-negativos resistentes a cefalosporinas de 3ª geração e germes gram-positivos suscetíveis.
- Dose: 50 mg/kg/dose, intervalo de 8 a 12 h. Infusão em 30 minutos.
- Efeitos adversos: raros, podendo incluir *rash* cutâneo, diarreia, elevação das enzimas hepáticas, eosinofilia e teste de Coombs positivo.
- Incompatibilidade: Aminoglicosídeos, Aciclovir, Anfotericina B, Cimetidina, Diazepan, Enalapril, Dobutamina, Dopamina, Metoclopramida, Morfina, Tobramicina, Vancomicina e Sulfato de magnésio.

## β-LACTÂMICO MONOCÍCLICO SINTÉTICO

### AZTREONAM

- Uso: sepses por germes gram-negativos susceptíveis.
- Dose: 30 mg/kg. Infusão em 5 a 10 minutos. Intervalo varia com idade gestacional e pós-natal.
- Efeitos adversos: raros. Hipoglicemia, eosinofilia, elevação das enzimas hepáticas e flebites.
- Incompatibilidade: Aciclovir, Anfotericina B, Lorazepan, Metronidazol e Nafcilin.

## CARBAPÊNICOS

### IMIPENEM/CILASTATIN

- Uso: restrito a infecções bacterianas por enterobactérias e anaeróbios resistentes a outros antibióticos. Não indicado para infecções do SNC.
- Dose: 20 a 25 mg/kg a cada 12 h. Infusão em 30 minutos.

- Efeitos adversos: convulsões, reações no sítio de infusão, trombocitose, eosinofilia, aumento de enzimas hepáticas, diarreia.
- Incompatibilidade: aminoglicosídeos, Fluconazol, Lorazepan, Bicarbonato de sódio e Tobramicina.

### MEROPENEM

- Uso: meningite pneumocócica e sepse por germes gram-negativos susceptíveis, resistentes a outros antibióticos.
- Dose: 20 mg/kg a cada 12 h. Infusão em 30 minutos.
- Efeitos adversos: diarreia, náuseas, vômitos, *rash* cutâneo, reações no sítio de infusão.
- Incompatibilidade: Anfotericina B e Metronidazol. Ceftriaxone, Cloranfenicol, Dexametasona, Heparina, Meticilina, Fenobarbital e Ticarcilina/Clavulanato.

### METRONIDAZOL

- Uso: meningite, ventriculite e endocardite causada por *Bacterioides fragilis* e outros germes anaeróbios resistentes à penicilina; tratamentos de infecções intra-abdominais graves, infecções causadas por *Trichomonas vaginalis* e colite por *C. difficile*.
- Dose: 15 mg/kg (ataque) e 7,5 mg/kg (manutenção). Infusão em 1 h contínuo.
- Efeitos adversos: carcinogênico, convulsões e polineuropatia em adultos.
- Incompatibilidade: Aztreonam e Meropenem.

### VANCOMICINA

- Uso: infecções por *S. aureus* e *epidermidis* resistentes à meticilina e por *pneumococcus* resistentes à penicilina.
- Dose: 10 a 15 mg/kg, infusão em 1 h, com intervalos variando de 6 a 12 h, de acordo com a idade pós-natal e a idade gestacional.
- Efeitos adversos: nefro e ototoxicidade, *rash* e hipotensão (síndrome do homem vermelho), neutropenia e flebites.

- Incompatibilidade: Cefepime, Cefotaxime, Cefoxitina, Ceftazidime, Ceftriaxone, Cloranfenicol, Dexametasona, Heparina, Meticilina, Fenobarbital e Ticarcilina/Clavulanato.

## ANTIFÚNGICOS

### FLUCONAZOL

- Uso: micoses superficiais severas, meningite e sepse fúngica.
- Dose: 12 mg/kg (ataque) e 6 mg/kg (manutenção). Infusão em 30 minutos. Intervalo variando de 24 a 72 h, de acordo com idade gestacional e pós-natal.
- Efeitos adversos: dados limitados em recém-natos.
- Incompatibilidade: Anfotericina B, Ampicilina, Gluconato de Cálcio, Cefotaxime, Ceftazidime, Ceftriaxone, Cloranfenicol, Clindamicina, Digoxina, Eritromicina, Furosemida, Imipenem, Sulfametoxazol-Trimetropim.
- Contra-indicação: pacientes em uso de Cisaprida, pelo desencadeamento de arritmias.

### ANFOTERICINA B

- Uso: micoses superficiais severas e sepse fúngica.
- Dose: 0,25 a 0,5 mg/kg (dose inicial), e 0,5 a 1 mg/kg (dose de manutenção). Intervalo de 24 a 48 h. Infusão de 2 a 6 h.
- Efeitos adversos: diminui fração de filtração renal, acidose tubular renal, induz alterações na absorção renal de vários íons, anemia, trombocitopenia, náusea, vômitos, febre.
- Incompatibilidade: emulsões lipídicas, Amicacina, Aztreonam, Cloreto e Gluconato de Cálcio, Cefepime, Cimetidine, Dopamina, Enalapril, Fluconazol, Gentamicina, Cloreto de Potássio, Meropenem, Penicilina G, Ranitidina, Tobramicina.

## ANFOTERICINA B LIPOSSOMAL

- Uso: sepse fúngica por germes resistentes a Anfotericina B convencional, ou pacientes com alterações renais ou hepáticas.
- Dose: 1 a 5 mg/kg, intervalo de 24 h. Infusão em 2 horas. Iniciar com 1 mg/kg e aumentar gradualmente até a dose máxima.
- Efeitos adversos: anemia, trombocitopenia, hipocalemia, náusea, vômitos, febre.
- Incompatibilidade: soluções com aminoácidos e soluções salinas.

## NISTATINA

- Uso: candidíase muco-cutânea.
- Dose: VO: 100.000 a 200.000U a cada 6. Tópico aplicação direta a cada 6 h, até três dias após o final dos sintomas.
- Efeitos adversos: raramente *rash* cutâneo.
- Incompatibilidade: sem relato.

## DROGAS COM AÇÃO NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

### DOPAMINA

- Uso: hipotensão.
- Dose: 2 a 20mcg/kg/min.
- Efeitos adversos: taquicardia, arritmias e lesão tissular por infiltração tecidual.
- Incompatibilidade: Aciclovir, Anfotericina B, Cefepime, Furosemida, Indometacina, Insulina e Bicarbonato de sódio.

### DOBUTAMINA

- Uso: hipotensão e hipoperfusão.
- Dose: 2 a 25 mcg/kg/min.
- Efeitos adversos: hipotensão em pacientes hipovolêmicos, taquicardia, arritmias e lesão tissular por infiltração tecidual.
- Incompatibilidade: Gluconato de cálcio

## EPINEFRINA

- Uso: colapso cardiovascular agudo, insuficiência cardíaca não responsiva a outras drogas.
- Dose: 0,01 a 0,03 mg/kg IV, SC ou ET. Infusão contínua: 0,1 a 1,0 mcg/kg/min.
- Efeitos adversos: arritmias, isquemia renal, hipertensão, hemorragia intracraniana, hipocalcemia e lesão tissular por infiltração tecidual.
- Incompatibilidade: Aminofilina, Hialuronidase e Bicarbonato de sódio.

## INDOMETACINA

- Uso: fechamento de canal arterial, prevenção de hemorragia intraventricular.
- Dose: 0,1 a 0,25 mg/kg, variando de acordo com idade pós-natal, geralmente em três doses com intervalos de 12 a 24 h.
- Efeitos adversos: alteração na função renal e plaquetária, NEC.
- Incompatibilidade: soluções com glicose e aminoácidos, gluconato de cálcio, Cimetidina, Dopamina, Dobutamina, Gentamicina, Tobramicina e Tolazolina.

## IBUPROFENO

- Uso: fechamento de canal arterial.
- Dose: 10 mg/kg (ataque) e 5 mg/kg/dia (manutenção), com intervalos de 24 h entre as doses. A droga atualmente disponível é para uso IM. Para uso endovenoso, o diluente da droga deve ser água destilada.
- Efeitos adversos: hipertensão pulmonar, efeitos gastrointestinais.
- Incompatibilidade: não relatada.

## PROSTAGLANDINA E1

- Uso: promoção de dilatação do canal arterial.
- Dose: 0,05 a 0,1 mcg/kg/min inicialmente. Diminuir até dose menor que 0,01 mcg/kg/min se possível.

- Efeitos adversos: apnéia, febre, *flush* cutâneo, bradicardia, hipertrofia de piloro e proliferação cortical de ossos longos (reversível), além de outros efeitos adversos muito raros.
- Incompatibilidade: não relatado.

## DROGAS COM AÇÃO NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

### HIDRATO DE CLORAL

- Uso: sedativo-hipnótico por períodos curtos.
- Dose: 25 a 75 mg/kg VO ou VR.
- Efeitos adversos: irritação gástrica, excitabilidade em pacientes com dor.
- Efeitos tóxicos: depressões respiratórias, cardiovasculares e do SNC, arritmias, íleo, retenção urinária, hiperbilirrubinemia indireta.
- Incompatibilidade: não relatado.

### FENTANIL

- Uso: analgesia, sedação e anestesia.
- Dose: sedação – 1 a 4 mcg/kg/dose ou 1 a 5 mcg/kg/hora;  
anestesia – 5 a 50 mcg/kg/dose.
- Efeitos adversos: depressão respiratória, rigidez da parede torácica, laringoespasma, síndrome de abstinência quando utilizado por mais de cinco dias.
- Incompatibilidade: Pentobarbital e Tiopental.

### MIDAZOLAN

- Uso: sedativo-hipnótico, indução anestésica e tratamento de convulsões refratárias.
- Dose: 0,05 a 0,15 mg/kg IV ou IM;  
0,01 a 0,06 mg/kg/hora (infusão contínua);  
0,2 a 0,3 mg em vias sublingual, intranasal ou VO.
- Efeitos adversos: depressão respiratória e hipotensão, convulsões em doses administradas rapidamente, principalmente em prematuros.
- Incompatibilidade: soluções com lipídeos, ampicilina, Ceftazidime,

Dexametasona, Furosemida, Siccinato De Hidrocortisona, Pentobarbital, Fenobarbital e Bicarbonato de sódio.

## MORFINA

- Uso: analgesia, sedação, tratamento de síndrome de abstinência aos opióides.
- Dose: 0,05 a 0,2 mg/kg IM, IV ou SC a cada 4 h;  
100 a 150 mcg/kg/hora na primeira hora, seguido de 10 a 20 mcg/kg/hora.
- Efeitos adversos: depressão respiratória, hipotensão, bradicardia, íleo, diminuição do tempo de esvaziamento gástrico, retenção urinária, convulsões, hipertonia. Esses efeitos podem ser revertidos pelo uso de naloxone.
- Incompatibilidade: Cefepime, Pentobarbital, Fenobarbital e Fenitoína.

## FENOBARBITAL

- Uso: anticonvulsivante.
- Dose de ataque: 20 mg/kg lentamente. Em casos de convulsões refratárias, doses extras de 5 mg/kg/dose, até o máximo de 40 mg/kg.
- Dose manutenção: 3 a 4 mg/kg/dia.
- Efeitos adversos: sedação, depressão respiratória, flebite.
- Incompatibilidade: soluções lipídicas, Cimetidine, Clindamicina, Hidralazina, Succinato de Hidrocortisona, Insulina, Midazolam, Morfina, Ranitidina e Vancomicina.

## DIURÉTICOS

### ESPIRONOLACTONA

- Uso: ICC e BDP.
- Dose: 1 a 3 mg/kg 24/24 h VO.
- Ação: antagonista competitivo de mineralocorticóides, diminui a excreção de potássio.

- Efeitos adversos: *rash* cutâneo, vômito, diarreia, parestesias, efeitos androgênicos em mulheres e ginecomastia em homens, cefaléia, náusea, sonolência.
- Incompatibilidade: sem relato.

## HIDROCLORTIAZIDA

- Uso: edema, hipertensão e BDP
- Dose: 1 a 2 mg/kg 12/12horas VO.
- Ação: inibição da reabsorção de sódio no túbulo distal.
- Efeitos adversos: hipocalemia, hiperglicemia, hiperuricemia.
- Incompatibilidade: sem relato. Não usar em pacientes com sinais de insuficiência renal ou hepática.

## FUROSEMIDA

- Uso: ICC, BDP, edema pulmonar.
- Dose: 1 a 2 mg/kg dose IV ou até 6 mg/kg/dose VO.
- Ação: inibição da reabsorção de sódio no ramo ascendente da alça de Henle.
- Efeitos adversos: hiponatremia, hipocalemia, alcalose hipoclorêmica, hipercalcúria – cálculos renais, ototoxicidade, colestase.
- Incompatibilidade: Dobutamina, Dopamina, Eritromicina, Fluconazol, Gentamicina, Hidralazina, Isoproterenol, Metoclopramida, Midazolam, Netilmicina e Vecurônio.

## DROGAS COM AÇÃO NO TRATO GASTROINTESTINAL

### CIMETIDINE

- Uso: prevenção e tratamento de úlcera de estresse e hemorragia do TGI.
- Dose: 2,5 a 5 mg/kg dose a cada 6 ou 12h VO ou IV (em 15 a 30 min).
- Ação: antagonista H<sub>2</sub>, inibe a secreção de ácido gástrico.
- Efeitos adversos: não citados em RNs, mas conhecidos em adultos.
- Incompatibilidade: Cefazolina, Cefepime, Indometacina, Pentobarbital, Anfotericina B, Fenobarbital e Secobarbital. Relação com aumento do

risco de sepse em RNs de muito baixo peso. Não deve ser administrada em pacientes fazendo uso de Cisaprida, por aumentar o risco de arritmias.

## METOCLOPRAMIDA

- Uso: RGE, estimula a motilidade e o esvaziamento gástrico.
- Dose: 0,033 a 0,1 mg/kg VO;
- IV a cada 8 h.
- Ação: efeitos colinérgicos e bloqueador dos receptores de dopamina.
- Efeitos adversos: reações distônicas e sintomas extrapiramidais.
- Incompatibilidade: Ampicilina, Cloridrato de cálcio, Gluconato de cálcio, Cefepime, Cloranfenicol, Eritromicina, Furosemida, Penicilina G e Bicarbonato de sódio.

## RANITIDINA

- Uso: prevenção e tratamento de úlcera de estresse e hemorragia do TGI.
- Dose: 2 mg/kg VO. IV de 0,5 a 1,5 mg/kg a cada 8 ou 12 h, variando de acordo com idade gestacional;
- infusão contínua: 0,0625mg/kg/h.
- Ação: antagonista do receptor H<sub>2</sub>, diminuindo produção de ácidos gástricos.
- Efeitos adversos: trombocitopenia (?) relação com aumento do risco de sepse em RNs de muito baixo peso.
- Incompatibilidade: Anfotericina B, Pentobarbital, Fenobarbital e Fenitoína.

## OUTRAS DROGAS

### ERITROPOIETINA HUMANA RECOMBINANTE

- Uso: prevenção de hemotransfusões na anemia da prematuridade.
- Dose: 200 a 300 U/kg, de três a cinco vezes por semana, por duas a seis semanas, subcutâneo. Suplementação com ferro oral.
- Efeitos adversos: neutropenia.
- Incompatibilidade: não relatada.

## HEPARINA

- Uso: manutenção de cateteres periféricos ou centrais e tratamento de trombozes.
- Dose: 0,5 a 1,0 U/ml para patência de cateteres e dose de ataque de 75 U/kg seguido de infusão contínua na dose de 28u/kg/hora para tratamento de trombose (máximo: 10 a 14 dias).
- Ação: ativação da antitrombina III e intenção de manter PTT 60 a 85 segundos.
- Efeitos adversos: trombocitopenia, produção de anticorpos anti-plaquetas, trombose aórtica. Contra-indicado em RNs com trombocitopenia ou hemorragia GI ou IC.
- Incompatibilidade: Amicacina, Diazepan, Gentamicina, Metadona, Fenitoína, Tobramicina e Vancomicina.

## HIDROCORTISONA

- Uso: tratamento de hipotensão refratária.
- Dose: 20 a 40 mg/m<sup>2</sup>/dia superfície corporal IV ou VO em duas ou três doses.
- Efeitos adversos: hiperglicemia, hipertensão e retenção de sal e água.
- Incompatibilidade: Midazolan, Nafcilina, Pentobarbital, Fenobarbital e Fenitoína.

## INSULINA

- Uso: hiperglicemia em RNs de muito baixo peso ao nascimento com intolerância à glicose e como tratamento coadjuvante de hipercalemia.
- Dose: 0,01 a 0,1 U/kg/hora ou 0,1 a 0,2 U/kg SC a cada 6 ou 12 h.
- Efeitos adversos: hipoglicemia, resistência à insulina, acidose metabólica.
- Incompatibilidade: Aminofilina, Dopamina, Nafcilina, Fenobarbital e Fenitoína.

---

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- GILMAN, J. T. Therapeutic drug monitoring in the neonate and pediatric age group – problems and clinical pharmacokinetic implications. *Clinical Pharmacokinetics*, 19: 1-10. 1990.
- GOW, J. P. et al. Neonatal hepatic drug elimination. *Pharmacology & Toxicology*, 88: 3-15. 2001.
- MORSELLI, P. L. Clinical pharmacology of the perinatal period and early infancy. *Clinical Pharmacokinetics*, 17(suppl 1): 13, 1989.
- MORSELLI, P. L.; FRANCO-MORSELLI, R. & BOSSI, L. Clinical pharmacokinetics in newborn and infants – age-related differences and therapeutic implications. *Clinical Pharmacokinetics*, 5: 485-527, 1980.
- REED, M. D. & BESUNDER, J. B. Developmental pharmacology: ontogenic basis of drug disposition. *Pediatric Clinics of North America*, 36: 1053-1074, 1989.
- STEWART, C. F. & HAMPTON, E. W. Effect of maturation on drug disposition in pediatric patients. *Clinical Pharmacokinetics*, 6: 548-564, 1987.
- VAN DEN ANKER, J. N. Pharmacokinetics and renal function in preterm infants. *Acta Paediatrica*, 85: 1393-1399, 1996.
- YOUNG, T. E. & MANGUM, B. Neofax: a manual of drugs used in neonatal care. North Carolina: Acorn Publishing, 2002. p.272.