
**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA E
SAÚDE DA CRIANÇA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

JANETE DE LOURDES PORTELA

**Midazolam intramuscular *versus* diazepam endovenoso
no tratamento da crise convulsiva em emergência
pediátrica.**

**Porto Alegre
2011**

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA

**MIDAZOLAM INTRAMUSCULAR *VERSUS* DIAZEPAM ENDOVENOSO
NO TRATAMENTO DA CRISE CONVULSIVA EM EMERGÊNCIA
PEDIÁTRICA**

Janete de Lourdes Portela

Porto Alegre, 2011

Janete de Lourdes Portela

**MIDAZOLAM INTRAMUSCULAR *VERSUS* DIAZEPAM ENDOVENOSO
NO TRATAMENTO DA CRISE CONVULSIVA EM EMERGÊNCIA
PEDIÁTRICA**

Dissertação de Mestrado apresentada ao curso de Pós-graduação em Medicina /Pediatría e Saúde da Criança da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança.

Orientador: Prof. Dr. Jefferson Pedro Piva

Porto Alegre, 2011

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

P843c Portela, Janete de Lourdes
Midazolam intramuscular *versus* Diazepam endovenoso no tratamento da crise convulsiva em Emergência Pediátrica / Janete de Lourdes Portela. Porto Alegre: PUCRS, 2011.

70 f.: tab. Inclui dois artigos de periódico submetidos à publicação.

Orientador: Prof. Dr. Jefferson Pedro Piva.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina / Pediatria e Saúde da Criança. Mestrado em Pediatria e Saúde da Criança.

1. ESTADO EPILÉPTICO/terapia. 2. ANTICONVULSIVANTES/administração & dosagem. 3. MIDAZOLAM. 4. DIAZEPAM. 5. INJEÇÕES INTRAMUSCULARES. 6. INJEÇÕES INTRAVENOSAS. 7. EMERGÊNCIAS. 8. SERVIÇO HOSPITALAR DE EMERGÊNCIA. 9. PEDIATRIA. 10. CRIANÇA. 11. PRÉ-ESCOLAR. 12. LACTENTE. 13. ESTUDOS PROSPECTIVOS. 14. ENSAIO CLÍNICO CONTROLADO ALEATÓRIO. I. Piva, Jefferson Pedro. II. Título.

C.D.D. 616.853

C.D.U. 616.853-053.2:615.213(043.3)

N.L.M. QV 85

Rosária Maria Lúcia Prenna Geremia
Bibliotecária CRB 10/196

MESTRANDA: JANETE DE LOURDES PORTELA

ENDEREÇO: MACHADO DE ASSIS, 231/303-CEP: 97050-450

SANTA MARIA/RS

E-mail: jlpsm@hotmail.com

Fone: (55) 91562268

ÓRGÃO FINANCIADOR: CAPES/CNPq

CONFLITO DE INTERESSE: NENHUM

Dedicatória

*À minha família, especialmente as minhas filhas
Patricia, Renata, Gabriela, Fernanda e Aline
por estarem ao meu lado em todas horas.*

A Minha neta Ana Luize Gabi.

*Aos Meus pais Elda Moro e José Pedro Portela
e minha sogra Jaci Fernandes, por serem
grandes “mestres” na minha vida.*

*Ao meu marido, Leônes Haselein Fernandes, por me incentivar
desde o princípio deste sonho.*

AGRADECIMENTOS

- Em especial às *CRIANÇAS QUE PARTICIPARAM DESTA ESTUDO*, permitindo assim, que outras possam se beneficiar dos conhecimentos obtidos.
 - Ao meu orientador, Prof. Dr. *JEFFERSON PEDRO PIVA* obrigado por apostar e confiar na minha capacidade para realizar esta pesquisa e pelo suporte científico.
 - Aos colegas de trabalho do Pronto Socorro Pediátrico/HUSM, gostaria de agradecer sinceramente pela colaboração na coleta de dados: *ELENITA, VANIA, MIRTA, FABRÍCIO, FERNANDA E BEATRIZ, PAULA, CLEONICE, JANETE CARVALHO, CATICIANE, ROSELI, VANIZE, LENITA, ALCIMARA, GLAUCE, BESS, BARRADAS, MIGUEL, MARCELI, CLAUDIA* e em especial, a amiga e colega do mestrado *ANDREA BARCELOS*, pelo companheirismo e incentivo.
 - À secretária, *CARLA CARMO DE MELO ROTHMANN* pelo sorriso amigo e disponibilidade para auxiliar-me em qualquer ocasião.
 - Aos *PROFESSORES DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO* em Medicina, Pediatria e Saúde da Criança pela transmissão de conhecimentos e pelo incentivo à pesquisa.
 - Aos meus *COLEGAS DO CURSO* de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, em especial, *ANDREA BARCELOS E PAULA CORSO* pelas ideias compartilhadas, amizade e momentos de descontração.
 - Ao meu marido *LEÔNES HASELEIN FERNANDES*, por me apoiar incondicionalmente desde o princípio, até mesmo quando esta ideia ainda era remota; por caminhar juntamente comigo e por compreender com muito amor os momentos de ausência.
 - A *CAPES* pela bolsa de incentivo a pesquisa.
-
-

RESUMO

Objetivo: Comparar a eficácia terapêutica da administração de Midazolam Intramuscular (MZ-IM) e do Diazepam Endovenoso (DZP-EV) em crianças com crise convulsiva.

Método: Estudo randomizado e controlado, envolvendo crianças com crise convulsiva (2 meses a 14 anos) admitidas ao serviço de Emergência do Hospital Universitário de Santa Maria no período de agosto de 2010 a agosto 2011, sendo randomizadas a receber DZP-EV ou MZ-IM como tratamento inicial para convulsões. Os grupos foram comparados em relação ao tempo necessário para iniciar a medicação, para ceder a crise após a administração do fármaco e o tempo total para ceder a crise.

Resultados: Não foi obtido acesso venoso aos 4 minutos em 4 pacientes (20%) assinalados ao grupo DZP-EV. Resultaram 32 crianças que completaram o estudo (16 em cada grupo). O DZP-EV apresentou tempo total maior para ceder à crise convulsiva quando comparado ao MZ-IM (10,6 x 7,3 min; $p=0,006$). Em 2 crianças de cada grupo (12,5%) a crise não cedeu após 10 minutos de tratamento, 3 crianças foram transferidos para a UTI pediátrica, após serem intubadas: 1 (6,25%) do grupo MDZ-IM e 2 (12,5%) do DZP-EV. Não houve diferença quanto a efeitos adversos entre os grupos ($p=0,171$): uma criança (6,3%) apresentou (hipotensão) após receber MDZ-IM e outras cinco crianças (31%) apresentaram (hiperatividade ou vômito) após receberem DZP-EV.

Conclusão: Midazolam intramuscular apresentou menor tempo total para ceder a crise convulsiva que o diazepam endovenoso. Midazolam intramuscular mostrou ser excelente opção no tratamento de crises convulsivas na infância pela eficácia, facilidade e rapidez de aplicação.

Unitermos: crise convulsiva, diazepínicos, estado epiléptico, epilepsia, convulsões.

ABSTRACT

Objective: compare the therapeutic efficacy of intramuscular midazolam (IM-MDZ) and intravenous diazepam (IV-DZP) to treat seizures in children

Methods: Randomized controlled study enrolling children (2months-14years) presenting seizures admitted to the Pediatric Emergency Department of the Hospital Universitário de Santa Maria between August 2010-August 2011; being randomized to receive IV-DZP or IM-MDZ as initial treatment. The groups were compared regarding the length of time to start medication, to interrupt seizures after being medicated and the total length of time to achieve the seizures interruption.

Results: Venous access was not obtained in 4 minutes in 4 patients (20%) assigned to the IV-DZP. 32 children completed the study (16 in each group). IV-DZP compared to the IM-MDZ, presented the longest interval to cease seizures (10.6 x 7.3 min; $p=0.006$). Two children of each group (12.5%) the seizures did not stop after 10 minutes, being 3 children transferred to the PICU after tracheal intubation: 1 belonging to the IM-MDZ (6.25%) and 2 in the IV-DZP group (12.5%). There were not differences regarding adverse effects between the groups ($p=0.171$): one child in the IM-MDZ presented hypotension (6.3%) and 5 (31%) presented hyperactivity or vomit after receiving IV-DZP.

Conclusion: Intramuscular midazolam presented lower interval to cease seizures than IV diazepam. Intrauscular midazolam demonstrate be ans excellent o treat seizures in children as a result of its efficacy, facility and fast administration.

Key words: seizures, diazepinics, status epilepticus, epilepsy, convulsions

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO III

- Figura 1- Fluxograma demonstrando o delineamento do estudo e a alocação dos pacientes. 50
- Figura 2 - Apresentação gráfica dos Sinais vitais (Pressão arterial sistólica, diastólica, frequência cardíaca e respiratória) das crianças pertencentes aos grupos midazolam IM e Diazepan EV atendidas na sala de emergência com crise convulsiva, em 5 minutos, 10 minutos e na alta ou transferência. 54

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO II

- Tabela 1 - Tabela descritiva dos principais estudos que comparam diazepam (endovenoso e retal) e midazolam (intramuscular, nasal e bucal) no tratamento de crise convulsiva pediátrica..... 40
- Tabela 2 - Comparação entre propriedades farmacocinéticas do midazolam e do diazepam no tratamento do estado de mal epiléptico. 41

CAPÍTULO III

- Tabela 1- Características das crianças com crises convulsivas alocadas aos grupos midazolam intramuscular e diazepam endovenoso. 51
- Tabela 2 - Principais desfechos das crianças com crises convulsivas alocadas aos grupos midazolam intramuscular e diazepam endovenoso 52
-
-

LISTA DE ABREVIATURAS

BPM	Batimentos por minuto
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
DP	Desvio Padrão
EE	Estado Epiléptico
EME	Estado Mal Epiléptico
EV	Endovenoso
FDA	<i>Food and Drugs Administration</i>
GABA	Ácido Gama-aminobutírico
HUSM	Hospital Universitário de Santa
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
IM	Intramuscular
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
Máx.	Máximo
MDZ-IM	Midazolam intramuscular
MRPM	Movimento respiratório por minuto
n	Número
OR	<i>Odds Ratio</i>
p	Significância estatística
PSPed	Pronto Socorro Pediátrico
PubMed	<i>Index at US National Library of Medicine</i>
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
SCIELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TCE	Trauma Crânio Encefálico
UFSM	Universidade Federal de Santa Maria
UTIP	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

SUMÁRIO

1 CAPÍTULO I	14
1.1 APRESENTAÇÃO	14
1.2 JUSTIFICATIVA	17
1.3 OBJETIVOS.....	18
1.3.1 Objetivo Geral.....	18
1.3.2 Objetivos Específicos	18
1.4 REFERÊNCIAS	19
2 CAPÍTULO II	22
3 CAPÍTULO III	42
4 CAPÍTULO IV	62
ANEXOS	64
ANEXO 1 - Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria-RS.....	65
ANEXO 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Assentimento para crianças acima de 12 anos.	66
ANEXO 3 - Esquema Terapêutico proposto para atendimento dos pacientes incluídos no estudo.	69
ANEXO 4 - Protocolo para Coleta de Dados das crianças atendidas com crise convulsiva.....	70

1 CAPÍTULO I

Apresentação

Justificativa

Objetivos

Referências

1.1 APRESENTAÇÃO

O Estado Epilético (EE) é uma emergência médica relativamente comum em pediatria, resultante de atividade convulsiva ininterrupta com pelo menos 30 minutos de duração, ou repetidas crises sem recuperação da consciência entre elas.¹⁻⁶

As alterações metabólicas podem ser compensadas até 30 minutos de evolução do EE, após os quais, a ocorrência de algum dano ao organismo é praticamente inevitável. Incluem hipóxia, acidose, hipotensão, arritmias, obstrução de vias aéreas, hipertensão intracraniana e consequente morte neural. Sendo um evento de risco.³ Portanto, crises convulsivas com mais de 3 a 5 minutos de duração devem ser medicadas de forma precoce.^{4, 7-12}

Os benzodiazepínicos (BDZ) diazepam (DZP), midazolam (MDZ) e lorazepam (LZP) constituem a 1ª linha de tratamento para EME. LZP é o mais utilizado no tratamento inicial do EME na América do norte e Europa, por sua ação imediata e prolongada.^{5, 6, 13-19} Entretanto, a apresentação para uso parenteral, até o momento, não é comercializado no Brasil.

Realizado uma revisão de literatura para avaliar a eficácia do DZP e do MDZ no tratamento de crise convulsiva em emergência pediátrica. Há vários estudos sobre o assunto e diferentes protocolos de tratamento, não havendo um consenso da melhor alternativa que defina o BZD preferido, dose e via de administração.^{3, 15, 18, 20, 21}

Sabe-se que o prognóstico do EE depende também, da correta e imediata abordagem diagnóstica e terapêutica. Portanto, é importante que o serviço de emergência disponha de equipe profissional treinada para o atendimento imediato de crise convulsiva com protocolo pré-estabelecido.

No CAPÍTULO II desta dissertação será apresentado o **Artigo de Revisão**.

Onde, revisou-se a eficácia do MDZ administrado por via intramuscular (IM), bucal ou nasal e do DZP endovenoso (EV) ou retal^{2, 4, 11, 15, 18, 19, 22-25} no tratamento do estado de mal epilético.

Para seleção das referências, buscou-se identificar artigos baseados em evidências. Foram selecionados artigos de revisão, consensos e ensaios clínicos randomizados e controlados, publicados na última década, em português, inglês ou espanhol.

As bases de dados utilizadas foram Google Acadêmico, LILACS, PubMed e SciELO e os descritores foram *status epilepticus*, *seizure*, *benzodiazepines*, *midazolam*, *diazepam* e *children*. Foram excluídos artigos que, além do MDZ e do DZP, comparavam outros benzodiazepínicos. Também foram excluídas referências às quais os autores não tiveram acesso em sua forma completa.

Os resultados deste estudo encontram-se no artigo de revisão, “***Midazolam versus diazepam para tratamento de estado de mal epilético em emergência pediátrica.***”

A pesar do MDZ, por diversas vias, apresentar melhor resultado em tempo para ceder à crise, o DZP EV ainda é considerado a droga de primeira escolha em muitas instituições.

O DZP retal tem sido usado há anos em emergência convulsiva, mas, atualmente vem sendo discutido sua utilização em atendimento pré-hospitalar, especialmente em adolescentes, por envolver conotações pessoais e sociais.^{13, 25-29}

MDZ intramuscular, bucal ou nasal tem ganhando popularidade, devido sua eficácia e facilidade de aplicação, sendo indicado por alguns autores como primeira opção em serviços de emergência ou atendimento pré-hospitalar.^{14, 15, 17, 22, 28, 30}

No CAPÍTULO III será apresentado o **Artigo Original**.

Segundo a literatura, tanto o Diazepam endovenoso (DZP EV) como o Midazolam intramuscular (MDZ IM) podem ser indicados para o tratamento de convulsões agudas em emergência pediátrica.^{11, 15, 18, 31, 32}

Entre agosto de 2010 e agosto de 2011, realizou-se um estudo prospectivo, randomizado, envolvendo crianças admitidas no Pronto Socorro Pediátrico do Hospital Universitário de Santa Maria por crise convulsiva.

Este estudo teve aprovação do Comitê de Ética da Universidade Federal de Santa Maria (Anexo 1).

Os pais ou responsáveis pela criança assinaram o Termo de Consentimento Livre Informado, após serem informados dos detalhes do estudo e concordarem com a inclusão da criança no estudo (Anexo 2).

Os pacientes foram selecionados de forma aleatória para receber 0,5 mg/kg/dose (máximo 15mg) de DZP EV ou 0,5mg/kg/dose (máximo 10mg) de MDZ IM. (Anexo 3)

Foi avaliado o tempo entre a admissão e administração do medicamento (incluindo o tempo para punção venosa); o tempo para ceder à crise convulsiva após receber a medicação e o tempo total compreendido entre a admissão e cessação da crise e efeito colateral as medicações. (Anexo 4)

A partir dos resultados deste estudo, originou-se o artigo Original **“Midazolam intramuscular *versus* diazepam endovenoso no tratamento da crise convulsiva em emergência pediátrica.”**

Neste estudo, o MDZ IM foi mais efetivo em relação a tempo para cessar a crise convulsiva, comparado ao diazepam endovenoso, podendo ser uma excelente opção ou alternativa ao diazepam endovenoso, pela eficácia anticonvulsivante, facilidade e rapidez de aplicação em serviços de emergência pediátrica.

Em síntese, acreditamos que os resultados encontrados nestes estudos podem auxiliar o leitor na escolha de um benzodiazepínico eficaz para tratamento de crise convulsiva, possibilitando um atendimento rápido e de qualidade.

1.2 JUSTIFICATIVA

Vários protocolos de tratamento para EME têm sido propostos nos últimos anos,^{15, 20, 21} mas a droga ideal e a melhor via de administração permanecem incertas.^{3, 18, 20} A administração endovenosa de benzodiazepínico nem sempre é bem sucedida em crise convulsiva de crianças pequenas em razão de dificuldades na obtenção do acesso venoso.³³ Esse retardo pode influir decisivamente no atraso do início da terapêutica anticonvulsivante.

Até esse momento, não existem estudos em nosso meio que compare o uso de diazepínicos endovenoso e intramuscular no tratamento de crises convulsivas em crianças.

A identificação de um anticonvulsivante com boa absorção intramuscular representaria uma ótima perspectiva para os casos de difícil acesso venoso.

Os resultados desse estudo poderão oferecer substrato para o desenvolvimento de protocolos de tratamento de estado epiléptico em crianças aplicáveis em serviços de emergência pediátrica de nosso país.

Nesse contexto, o PS-Ped do Hospital Universitário de Santa Maria representa um modelo apropriado para o desenvolvimento do presente estudo. É um serviço de referência na região central do estado, que recebe pacientes de média e alta complexidade permitindo assim, a inclusão de uma amostra representativa e em período de tempo razoavelmente curto.

Assim, realizou-se este estudo para comparar a eficácia terapêutica do midazolan intramuscular e do diazepam endovenosos em crianças admitidas com crise convulsiva em Emergência Pediátrica. Os resultados mostraram que o tratamento com MDZ IM é mais rápido para cessar a crise, quando comparado ao DZP EV.

Portanto, o protocolo deste estudo, pode ser testado em outros serviços de emergência que atendam crianças com crise convulsiva, a fim de avaliar a semelhança nos resultados encontrados.

1.3 OBJETIVOS

1.3.1 Objetivo Geral

- Comparar a eficácia terapêutica do midazolam intramuscular e do diazepam endovenoso em crianças admitidas com crise convulsiva em um Serviço de Emergência Pediátrica de referência.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Comparar os tempos entre a admissão e início da administração do medicamento com diazepam endovenoso e midazolam intramuscular;
 - Comparar os tempos para ceder à crise convulsiva após a administração dos medicamentos;
 - Comparar o tempo total para ceder à crise (desde a admissão);
 - Medir taxa de sucesso entre os dois grupos;
 - Verificar os possíveis efeitos colaterais em cada um dos grupos.
-

1.4 REFERÊNCIAS

1. Commission on classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy. *Epilepsia*. 1993;34(4):592-96.
 2. Garcia Penas JJ, Molins A, Salas Puig J. Status epilepticus: evidence and controversy. *Neurologist*. 2007;13(6 Suppl 1):S62-73.
 3. Arget F, Antoniuk SA, Bruck I, Santos LC. Tratamento do estado de mal epileptuico em pediatria - Revisao e proposta de protocolo. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology*. 2005;11(4):183-8.
 4. Dooley JM. Status epilepticus in children. *Neurosciences*. 2008;13 (1):3-10.
 5. Garzon E. Estado de Mal Epiléptico. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2008;14(2):7-11.
 6. Outin H. Generalized convulsive status epilepticus in emergency situations in and out of hospital. *Presse Med*. 2009;38(12):1823-31.
 7. Grassiotto CQ. Crise epiléptica. in: Schvartsman C, Reis AG, Farhat SCL, editores. *Pronto-Socorro*. São Paulo: Manoel Ltda; 2010. p. 297-307.
 8. Casella EB, Mangia CM. Management of acute seizure episodes and status epilepticus in children. *J Pediatr (Rio J)*. 1999;75(2):197-206.
 9. Pellock JM. Overview: definitions and classifications of seizure emergencies. *J Child Neurol*. 2007;22(5):9S-13S.
 10. Kalviainen R. Status epilepticus treatment guidelines. *Epilepsia*. 2007;48 (8):99-102.
 11. Knake S, Hamer HM, Rosenow F. Status epilepticus: a critical review. *Epilepsy Behav*. 2009;15(1):10-4.
 12. Zawadzki L, Stafstrom CE. Status epilepticus treatment and outcome in children: what might the future hold? *Semin Pediatr Neurol*. 2010;17(3):201-5.
 13. McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9481):205-10.
-
-

14. Holsti M, Sill BL, Firth SD, Filloux FM, Joyce SM, Furnival RA. Prehospital intranasal midazolam for the treatment of pediatric seizures. *Pediatric emergency Care*. 2007;23(3):148-53.
 15. Appleton R, Macleod S, Martland T. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(3):CD001905.
 16. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Wade A, Bedford H, Scott RC. Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: a prospective, population-based study. *Lancet Neurol*. 2008;7(8):696-703.
 17. Ashrafi MR, Khosroshahi N, Karimi P, Malamiri RA, Bavarian B, Zarch AV, et al. Efficacy and usability of buccal midazolam in controlling acute prolonged convulsive seizures in children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(5):434-8.
 18. McMullan J, Sasson C, Pancioli A, Silbergleit R. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Acad Emer Med*. 2010;17(6):575-82.
 19. Doshi D. Controlling seizures in children: diazepam or midazolam? Systematic review. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine* 2010;17:196-204.
 20. Carrilho I, Monteiro JP. Tratamento do estado de mal epiléptico em idade pediátrica. *Acta Pediatr Port*. 2007;38(4):163-8.
 21. Stasiukyniene V, Pilvinis V, Reingardiene D, Janauskaite L. Epileptic seizures in critically ill patients. *Medicina (B Aires)*. 2009;45(6):501-7.
 22. Chamberlain JM, Altieri MA, Futterman C, Young GM, Ochsenschlager DW, Waisman Y. A prospective, randomized study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. *Pediatric emergency Care*. 1997;13(2):92-4.
 23. Shah I, Deshmukh CT. Intramuscular midazolam vs intravenous diazepam for acute seizures. *Indian J Pediatr*. 2005;72(8):667-70.
 24. Walker M. Status epilepticus: an evidence based guide. *Bmj*. 2005;331(7518):673-7.
 25. Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand*. 2008;118(2):69-86.
-

-
26. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *Jama*. 1993;270(7):854-9.
 27. Chin RF, Verhulst L, Neville BG, Peters MJ, Scott RC. Inappropriate emergency management of status epilepticus in children contributes to need for intensive care. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(11):1584-8.
 28. Wilson M.T, Macleod S, O'Regan ME. Nasal/buccal midazolam use in the community. *Arch Dis Child*. 2004;89:50-1.
 29. Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9153):623-6.
 30. Galdames-Contreras D, Carrasco-Poblete E, Aguilera-Olivares L, Fabres-Oyarzo L, Galdames-Poblete D. Intramuscular midazolam in the initial treatment of status epilepticus. *Rev Neurol*. 2006;42(6):332-5.
 31. Hubert P, Parain D, Vallee L. Management of convulsive status epilepticus in infants and children. *Rev Neurol (Paris)*. 2009;165(4):390-7.
 32. Babl FE, Sheriff N, Borland M, Acworth J, Neutze J, Krieser D, et al. Emergency management of paediatric status epilepticus in Australia and New Zealand: practice patterns in the context of clinical practice guidelines. *J Paediatr Child Health*. 2009 Sep;45(9):541-6.
 33. Oliveira CF, et.al. Time- and fluid-sensitive resuscitation for hemodynamic support of children in septic shock. *Pediatric emergency Care*. 2008;24(12):810-5.
-

2 CAPITULO II

Artigo de Revisão

Título: Midazolam versus diazepam para tratamento de estado de mal epiléptico em emergência pediátrica.

Submissão: Este manuscrito foi publicado pela Revista Scientia Medica (recebido: julho de 2011; aceito: outubro de 2011).

Currículo Lattes: todos os autores apresentam currículo Lattes atualizado.

Contribuição específica dos autores: todos os autores participaram da revisão da literatura, leitura e análise dos artigos, redação e aprovação final do manuscrito.

Conflito de interesse: os autores não apresentam conflito de interesse.

Instituição: Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS)/Hospital Universitário de Santa Maria/UFSM-RS.

Autor responsável para correspondência e contato:

Janete de Lourdes Portela

Fone: (55) 91562268

Email: jlpsm@hotmail.com

Contagem total das palavras do texto (excluindo resumo, abstract, referências bibliográficas e quadros): 2.576

Contagem total de palavras do resumo: 183

Número de Tabelas: 2

RESUMO

Objetivos: realizar uma revisão da literatura avaliando o uso de midazolam administrado por diversas vias e do diazepam administrado por via endovenosa e retal no tratamento do estado de mal epiléptico.

Fontes de Dados: a pesquisa bibliográfica foi feita nas bases de dados Google Acadêmico, LILACS, PubMed e SciELO, usando os descritores *status epilepticus*, *seizures*, *benzodiazepines*, *midazolam*, *diazepam*, *children*.

Síntese dos dados: o tratamento rápido do estado de mal epiléptico está associado com melhores resultados. Diazepam endovenoso tem sido o tratamento de primeira linha nos últimos 30 anos, apesar da conhecida dificuldade de punção venosa em crianças pequenas. Midazolam parece representar um avanço importante para o tratamento convulsivo rápido em emergência, pela facilidade de administração e rapidez de ação. A droga ideal e a via de administração para o controle das crises nessas situações permanecem incertas.

Conclusões: se o acesso intravenoso não estiver disponível, há evidências de que o midazolam por via intramuscular, bucal ou nasal pode ser a alternativa ao diazepam endovenoso ou retal, para tratamento de convulsão em emergência pediátrica.

DESCRITORES: Estado de Mal Epiléptico, convulsão, benzodiazepínicos, midazolam, diazepam, crianças.

ABSTRACT

Aims: To conduct a review article evaluating midazolam administered by different routes as well as diazepam administered through intravenous and rectal route for treating *status epilepticus* in children.

Source of data: Bibliographic search was conducted on Google Scholar, LILACS, PubMed and SciELO databases, using the key words status epilepticus, seizure, benzodiazepines, midazolam, diazepam, children.

Summary of findings: Rapid onset treatment of status epilepticus is associated with better results. Diazepam has been the first-line treatment in the last 30 years, despite of known difficulties of venipuncture in infants. Midazolam appears to be an important advance for the quick seizure emergency treatment for its ease administration and rapid action. The ideal drug and route of administration for seizure control in these situations remain uncertain.

Conclusions: If intravenous access is not available, there is evidence that intramuscular, oral or nasal midazolam can be an alternative to diazepam (rectal or intravenous) for treatment of seizures in pediatric emergency.

KEY WORDS: status epilepticus, seizure, benzodiazepines, midazolam, diazepam, children.

INTRODUÇÃO

Estado de mal epiléptico (EME) é uma emergência médica, resultante de atividade convulsiva ininterrupta com pelo menos 30 minutos de duração, que exige tratamento urgente com um anticonvulsivante adequado.¹ O tratamento imediato do EME está associado com melhores resultados, já que convulsões prolongadas podem levar à neurotoxicidade e danos cerebrais.²⁻⁵ É consenso que crises convulsivas com mais de 3 a 5 minutos de duração devem ser medicadas de forma precoce e agressiva antes que uma cascata de disfunções neuroquímicas se instale.⁶⁻¹¹ Vários protocolos de tratamento para EME têm sido propostos nos últimos anos,^{1, 12, 13} mas a droga ideal e a melhor via de administração para o controle das crises permanecem incertas.^{2, 12, 14}

O diazepam (DZP) endovenoso (EV) tem sido indicado como tratamento de primeira linha para EME,^{2, 15} apesar de serem conhecidas as dificuldades de punção venosa periférica em crianças pequenas.¹⁶⁻¹⁸ O grande desafio é obter um acesso venoso rápido para administração do medicamento, possibilitando o tratamento imediato das crises convulsivas. Em emergência, é importante dispor de um anticonvulsivante potente com ação rápida e fácil de administrar. O objetivo deste artigo é revisar a eficácia do cloridrato de midazolam, aqui referido apenas como midazolam (MDZ), administrado por via intramuscular (IM), bucal ou nasal, como alternativa ao DZP EV ou retal.^{1, 2, 6, 7, 19-25}

FONTES DE DADOS

Para seleção das referências, buscou-se identificar artigos baseados em evidências. Foram selecionados artigos de revisão, consensos e ensaios clínicos randomizados e controlados, publicados na última década, em português, inglês ou espanhol. As bases de dados utilizadas foram Google Acadêmico, LILACS, PubMed e SciELO e os descritores foram *status epilepticus*, *seizure*, *benzodiazepines*, *midazolam*, *diazepam* e *children*. Foram excluídos artigos que, além do MDZ e do

DZP, comparavam outros benzodiazepínicos. Também foram excluídas referências às quais os autores não tiveram acesso em sua forma completa.

DEFINIÇÃO DE ESTADO DE MAL EPILEPTICO

Não há um consenso na definição de EME. Alguns autores definem como uma emergência médica caracterizada por atividade convulsiva com duração maior de 30 minutos, ou repetidas crises sem recuperação da consciência entre elas.^{6, 14, 15, 23, 26-29} Outros autores^{2, 5, 11, 30, 31} têm proposto períodos menores de tempo para caracterizar EME, baseados no fato de que a maioria das crises cede espontaneamente nos primeiros 5 a 10 minutos. Esperar os 30 minutos para medicar aumentaria os riscos de farmacoresistência,¹² com probabilidade de sequelas para a criança.³²

INCIDÊNCIA

Dados precisos sobre a incidência do EME em crianças são difíceis de ser obtidos; dentre esses, percebe-se que os índices são variados. Acredita-se que a variabilidade seja devida às diferenças metodológicas empregadas nas pesquisas. O primeiro estudo populacional sobre EME, realizado nos Estados Unidos da América³³ revelou incidência de cerca de 50 episódios de EME/100.000 habitantes/ano, com um pico no primeiro ano de vida e outro na faixa etária acima de 60 anos. A projeção desses números para a população brasileira sugere a ocorrência em torno de 90.000 casos de EME por ano.¹⁵

Um estudo de base populacional prospectivo recente,³ feito no norte de Londres, sobre EME na infância, mostrou incidência de 17 a 23/100.000 ao ano, com índices maiores para crianças menores; abaixo de 1 ano 51/100.000, de 1 a 4 anos 29/100.000, de 5 a 9 anos 9/100.000 e de 10 a 15 anos 2/100.000 ao ano.

MORTALIDADE

A mortalidade por EME em crianças varia de 1 a 2,5%, dependendo da população envolvida, da etiologia e causa desencadeante da crise.^{3, 6, 7} Crianças de menor idade e as doenças de maior gravidade (p.e.x.: meningite), tem uma associação maior com a mortalidade. EME secundário a anoxia, trauma, infecção do SNC ou distúrbio metabólico grave apresentam as maiores taxas de mortalidade. Por outro lado, a duração da crise tem impacto na mortalidade por EME quando desencadeia complicações respiratória, metabólica ou cardiovascular.^{3, 7, 29, 34-37}

FISIOPATOLOGIA

As convulsões prolongadas desencadeiam uma cascata de alterações no sistema nervoso central.¹² Durante as crises mais prolongadas, podem ocorrer alterações no fluxo sanguíneo cerebral, decorrentes do próprio fenômeno epilético, ou até mesmo das drogas utilizadas na terapêutica, o que, somando-se à despolarização e gasto excessivo de adenosina trifosfato, pode facilitar a lesão neuronal.¹¹

A fisiologia das crises epiléticas não é totalmente conhecida. Sabe-se que há um desequilíbrio entre excitação e inibição neural, principalmente relacionado ao ácido gama-aminobutírico (GABA), levando a impulsos neurais anormais.³⁸ Durante o EME, ocorre um aumento do glutamato, que é o neurotransmissor excitatório, e uma diminuição do GABA, que é o neurotransmissor inibitório. A falha no processo inibitório é provavelmente o principal mecanismo que leva ao EME.^{39, 40}

O EME generalizado provoca várias alterações sistêmicas e metabólicas.⁴¹ A primeira fase (primeiros 20 a 30 minutos) caracteriza-se por alterações sistêmicas devidas à liberação maciça de catecolaminas. Durante a crise convulsiva, o consumo de oxigênio e de glicose é maior no tecido cerebral.^{42, 43} Ocorrem sudorese, hipertermia, salivação excessiva, vômito, taquicardia, hipertensão e hiperglicemia.^{11, 12, 31} Inicialmente, os mecanismos fisiológicos são suficientes para compensar o

distúrbio, pelo aumento do fluxo cerebral.⁴⁰ Dessa forma, crises curtas não resultam em dano cerebral ou sistêmico.

Na segunda fase do EME, após um período de 30 a 60 minutos, pode haver maior comprometimento sistêmico e/ou neurológico. Quando a ventilação se torna inadequada e os mecanismos compensatórios insuficientes, podem surgir hipoxemia e acidose respiratória. Quanto mais prolongada a crise, maiores as complicações sistêmicas, como hipotensão, hipoxemia, hipercapnia, edema pulmonar, arritmias e hipertermia; e metabólicas, como acidose, acidose láctica, hipoglicemia, hipercalcemia, mioglobínúria, rabdomiólise e insuficiência renal aguda.³¹ Com a hipotensão, o fluxo sanguíneo cerebral diminui, tornando-se incapaz de fornecer substrato e oxigênio para satisfazer as necessidades metabólicas cerebrais, podendo ocorrer isquemia cerebral e destruição neuronal irreversível.^{40, 44, 45}

Quanto mais se posterga o início do tratamento, mais resistente se torna o EME, reduzindo a eficácia da medicação.²⁵ A necessidade de administração de doses cumulativas de benzodiazepínicos aumenta o risco de hipotensão e depressão respiratória.^{14, 36, 46, 47}

ESTABILIZAÇÃO DO PACIENTE EM EMERGÊNCIA

A estabilização do paciente com EME é uma prioridade, como em qualquer outra emergência. Fazem parte dos cuidados para abordar uma criança com crise convulsiva atentar para a função cardiorrespiratória (vias aéreas, respiração, circulação) e para as possíveis complicações do EME ou da sua terapêutica, como hipotensão, arritmias e depressão respiratória. Entre as medidas a serem tomadas estão verificar a permeabilidade das vias aéreas (aspirando-as se necessário) e fornecer oxigênio por cateter nasal ou máscara; avaliar a necessidade de intubação; posicionar a criança para evitar aspiração; instalar monitor cardíaco para identificar arritmias; controlar saturação de oxigênio; verificar glicemia capilar; verificar os sinais vitais; e administrar medicamentos. Do ponto de vista prático, o tratamento medicamentoso é feito geralmente após 5 a 10 minutos de atividade convulsiva.³²

TRATAMENTO DO ESTADO DE MAL EPILÉPTICO

Os benzodiazepínicos são medicamentos de primeira linha no tratamento do EME. Os mais usados são MDZ, DZP e lorazepam.³⁷ O mecanismo de ação dos benzodiazepínicos é exercido através da inibição neural mediada pelo GABA,¹⁴ com início de ação rápida e meia vida curta. Portanto, após o controle inicial da crise, é fundamental a associação de uma segunda droga com meia vida mais longa.²⁰

A possibilidade de administração dos benzodiazepínicos por via IM, bucal e nasal pode ser um avanço importante para o tratamento de emergência, devido à facilidade de administração e rapidez de ação.¹ O lorazepam é o diazepínico mais utilizado no tratamento inicial da EME na América do Norte e Europa, por sua ação imediata e prolongada.^{1, 7, 47, 48} Entretanto, a apresentação para uso parenteral, até o momento, não é comercializada no Brasil.

COMPARAÇÃO ENTRE DIAZEPAM E MIDAZOLAM NO TRATAMENTO DE CRISE CONVULSIVA EM PEDIATRIA

Diazepam endovenoso

O DZP EV tem alta lipossolubilidade, atravessa rapidamente a barreira hematoencefálica e é altamente eficaz para tratamento de crises convulsivas. Tem sido a droga de primeira escolha para o tratamento da crise convulsiva há 30 anos.^{15, 30} No entanto, a eficácia é considerada inferior ao MDZ, por qualquer via.^{2, 19, 21} A necessidade de estabelecer um acesso vascular para administrar benzodiazepínico EV pode ser uma barreira para o tratamento rápido no atendimento pré-hospitalar ou no ambiente de emergência. Quatro estudos incluídos nesta revisão compararam DZP EV e MDZ nasal.^{1, 49-51} Em um estudo não houve diferenças,¹ em dois estudos o MDZ nasal mostrou-se mais efetivo,^{49, 50} enquanto em outro, o DZP EV foi mais efetivo, porém o estudo não levou em conta o tempo necessário para obter acesso venoso.⁵¹ (Tabela 1)

O DZP EV pode ser administrado na dose 0,2 a 0,5 mg/kg/dose, a uma velocidade máxima de 1 mg/kg/min, pelo risco de hipotensão e depressão respiratória.^{14, 25} Sendo necessário, repetir a dose a cada 10 a 15 min (máximo 10 mg). Tem início de ação em 1 a 3 minutos, meia vida de 60 a 120 minutos²⁰ e efeito anticonvulsivante que dura 15 a 30 minutos.^{7, 25, 28, 30} (Tabela 2) Não se recomenda a diluição do DZP, pois instabiliza a solução e causa precipitação dos sais. Não é recomendado seu uso no período neonatal, por competir com a bilirrubina na ligação com a albumina, podendo assim predispor à encefalopatia bilirrubínica.^{11, 52}

Diazepam retal

A solução de DZP para uso parenteral pode ser rapidamente absorvida quando administrada por via retal. Entretanto, a quantidade absorvida dependerá da concentração do fármaco e do tempo e extensão de contato do mesmo com a mucosa retal. Alguns autores recomendam DZP retal para crianças com mais de um mês, na dose 0,3-0,5 mg/kg, sem diluição, com uso de uma sonda nasogástrica fina, introduzida via retal (5-10 cm).^{14, 52} DZP retal tem sido usado há anos em emergência convulsiva, principalmente para atendimento ambulatorial e pré-hospitalar. A absorção por essa via, porém, é errática. Existem também problemas pessoais e sociais envolvidos na administração por via retal que a torna inadequada, especialmente em crianças e em adolescentes, apesar de ser amplamente difundida.^{24, 27, 44, 53-55} Há preocupações crescentes entre as pessoas que administram DZP retal quanto ao risco de ser alegado abuso sexual, portanto, são necessárias alternativas. Nas escolas, as experiências são desconfortáveis, e, no domicílio, os familiares preferem a administração do MDZ bucal.⁵³

Midazolam

O MDZ é classicamente utilizado como sedativo indutor do sono e cada vez mais preconizado no controle de crises convulsivas. Tem vantagens de maior hidrossolubilidade, permitindo ser aplicado EV, IM, nasal e bucal. O MDZ oferece

uma boa alternativa para pacientes com crises prolongadas fora do ambiente hospitalar e para insucesso de punção venosa, ou como primeira opção em emergência. A mesma solução comercial do MDZ para uso endovenoso pode ser aplicada pelas vias IM, nasal e bucal.

O MDZ foi aprovado pelo FDA (*Food and Drugs Administration*) somente para a administração EV e IM.²⁰ Entretanto, o MDZ nasal e bucal são empregados frequentemente. O MDZ nasal é usado para muitos tipos de crises convulsivas, porém não tem indicação pelo FDA.²⁴

Midazolam intramuscular

O MDZ IM está se tornando cada vez mais popular, principalmente pela facilidade de aplicação^{6, 56} e rápido início de ação.^{14, 56} A via IM tem vantagem pela rapidez de administração e por ser um procedimento simples que exige apenas um profissional de enfermagem. Pode ser administrado na dose de 0,2-0,5 mg/kg/dose (dose máxima 10 mg),⁵² com início de ação de 4 a 5 minutos^{52, 56} e meia vida de 1,5 a 3 horas,¹⁵ com ação anticonvulsivante de 30 minutos a 3 horas, dependendo da dose e via de administração.^{15, 52} (Tabela 2)

Alguns autores²¹ referem que, em medidas de tempo de controle de crises, o MDZ IM foi mais efetivo (97,22 segundos) que o DZP sem acesso EV (250,35 segundos) e o DZP EV (119,4 segundos). O tempo entre a admissão da criança e a cessação da crise mostra que o MDZ IM é mais efetivo (7.8 minutos), quando comparado com o DZP EV (11.2 minutos).¹⁹ Outros autores compararam MDZ não EV e DZP EV no tratamento do EME, e concluíram que o MDZ, por qualquer via, foi superior ao DZP.² (Tabela 1).

Midazolam bucal

A via bucal é uma via de administração em que o medicamento é aplicado no interior das bochechas, sendo geralmente utilizada somente para administração de

medicamentos tópicos. O medicamento é absorvido pela mucosa bucal, sem necessidade de passagem pelo trato digestivo. O MDZ bucal é cada vez mais usado como alternativa ao MDZ EV.^{1, 35, 54} Alguns autores referem que, se o acesso EV não está disponível, o MDZ bucal é o tratamento de escolha, podendo ser utilizado em crianças na vigência da crise convulsiva, com presença de secreções nasais ou e com movimento intenso da cabeça. Pelo pequeno volume administrado, não há risco de aspiração. Vários estudos referem que MDZ bucal é mais efetivo que o DZP retal^{1, 6, 25, 54, 55, 57, 58} ou o DZP EV.^{25, 59}(Tabela 1) O MDZ bucal tem sido uma forma de tratamento mais aceitável pelo familiar, comparado ao DZP retal.⁽⁵⁹⁾ A medicação deve ser instilada com uma seringa em toda a mucosa bucal. Se os dentes estiverem fechados, deve-se instilar entre os dentes e a bochecha. Pode ser administrado na dose de 0,2-0,5 mg/kg/dose (dose máxima 10 mg), com início de ação de 8 a 20 minutos^{6, 20, 52, 60} e meia vida de 30 a 60 minutos.²⁰ (Tabela 2)

Midazolam nasal

Considerando que a narina é altamente vascularizada, a administração de MDZ nasal promoveria uma rápida absorção. É uma via de administração prática para emergência ou pré-hospitalar, com início de ação em curto tempo. Pode ser administrado na dose de 0,2-0,5 mg/kg/dose (dose máxima 10 mg), com início de ação de 5 a 11^{52, 60} minutos e meia vida de 30 a 60 minutos.⁵²(Tabela 2) O medicamento pode ser instilado com uma seringa de insulina, metade da dose em cada narina. Pode ser difícil a administração, devido à presença de movimentos da cabeça durante a crise, e ser ineficaz na presença de secreções nasais abundantes. Parte da medicação administrada por via nasal pode ser deglutida ou eliminada através do reflexo de espirro, diminuindo a biodisponibilidade da droga. Para garantir melhor absorção, é importante realizar aspiração de vias aéreas superiores antes de administrar o MDZ nasal. O paciente, após acordar, pode referir ardência, irritação e desconforto nasal.⁵² MDZ nasal é uma forma mais simples, segura e eficaz de tratamento precoce para convulsões prolongadas, que pode ser administrada, após treinamento e prescrição médica, pelos pais em ambiente pré-hospitalar,⁵⁹ quando

comparada ao DZP retal.^{44, 54, 55} MDZ nasal é tão ou mais eficaz quanto o DZP EV,^{50,51, 61} ou não tem diferença com o DZP-EV.¹(Tabela 1)

EFEITOS COLATERAIS DO DIAZEPAM E MIDAZOLAM

Os principais efeitos colaterais do DZP e do MDZ são sedação, hipotensão arterial e depressão respiratória.^{15, 37} O risco de depressão respiratória aumenta com administração de doses cumulativas de benzodiazepínicos.^{44, 46} Embora raras, a hipotensão e a depressão respiratórias são preocupações que podem ser controladas com um antagonista específico dos benzodiazepínicos, o flumazenil, comercializado no Brasil com o nome de Lanexat® (Hoffmann-La Roche Ltd./Cenexi, Fontenay, França).⁵² Recomenda-se que a administração dos benzodiazepínicos seja lenta, a fim de diminuir os riscos acima citados.³⁷

CONCLUSÕES

Houve uma série de avanços nos últimos anos no tratamento do EME. Não havendo acesso intravenoso disponível, há evidências de que o MDZ por via IM, bucal ou nasal, pode ser a alternativa ao DZP EV ou retal, no tratamento de convulsões em emergência pediátrica, devido à facilidade de administração e rapidez de ação. Mais estudos são necessários para definir o papel do MDZ e do DZP no tratamento de EME e esclarecer a via e a droga ideal.

REFERÊNCIAS

1. Appleton R, Macleod S, Martland T. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008(3):CD001905.
 2. McMullan J, Sasson C, Pancioli A, Silbergleit R. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Acad Emer Med.* 2010;17(6):575-82.
 3. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet.* 2006;368(9531):222-9.
 4. Eriksson K, Metsaranta P, Huhtala H, Auvinen A, Kuusela AL, Koivikko M. Treatment delay and the risk of prolonged status epilepticus. *Neurology.* 2005;65(8):1316-8.
 5. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia.* 1999;40(1):120-2.
 6. Dooley JM. Status epilepticus in children. *Neurosciences.* 2008;13 (1):3-10.
 7. Knake S, Hamer HM, Rosenow F. Status epilepticus: a critical review. *Epilepsy Behav.* 2009;15(1):10-4.
 8. Pellock JM. Overview: definitions and classifications of seizure emergencies. *J Child Neurol.* 2007;22(5):9S-13S.
 9. Kalviainen R. Status epilepticus treatment guidelines. *Epilepsia.* 2007;48 (8):99-102.
 10. Zawadzki L, Stafstrom CE. Status epilepticus treatment and outcome in children: what might the future hold? *Semin Pediatr Neurol.* 2010;17(3):201-5.
 11. Casella EB, Mangia CM. Management of acute seizure episodes and status epilepticus in children. *J Pediatr (Rio J).* 1999;75(2):197-206.
 12. Carrilho I, Monteiro JP. Tratamento do estado de mal epiléptico em idade pediátrica. *Acta Pediatr Port.* 2007;38(4):163-8.
 13. Stasiukyniene V, Pilvinis V, Reingardiene D, Janauskaite L. Epileptic seizures in critically ill patients. *Medicina (B Aires).* 2009;45(6):501-7.
 14. Arget F, Antoniuk SA, Bruck I, Santos LC. Tratamento do estado de mal epileptuico em pediatria - Revisao e proposta de protocolo. *Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology.* 2005;11(4):183-8.
-

-
15. Garzon E. Estado de Mal Epiléptico. *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2008;14(2):7-11.
 16. Towne AR, DeLorenzo RJ. Use of intramuscular midazolam for status epilepticus. *J Emerg Med.* 1999;17(2):323-8.
 17. Oliveira CF, et.al. Time- and fluid-sensitive resuscitation for hemodynamic support of children in septic shock. *Pediatric emergency Care.* 2008;24(12):810-5.
 18. Muchohi SN, Kokwaro GO, Ogutu BR, Edwards G, Ward SA, Newton CR. Pharmacokinetics and clinical efficacy of midazolam in children with severe malaria and convulsions. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;66(4):529-38.
 19. Chamberlain JM, Altieri MA, Futterman C, Young GM, Ochsenchlager DW, Waisman Y. A prospective, randomized study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. *Pediatric emergency Care.* 1997;13(2):92-4.
 20. Rizzutti S, Fernandes do Prado L.B, Fernandes do Prado G. Midazolam nasal no tratamento de crise convulsiva. *Revista Neurociências.* 2004;12(3):157-65.
 21. Shah I, Deshmukh CT. Intramuscular midazolam vs intravenous diazepam for acute seizures. *Indian J Pediatr.* 2005;72(8):667-70.
 22. Walker M. Status epilepticus: an evidence based guide. *Bmj.* 2005;331(7518):673-7.
 23. Garcia Penas JJ, Molins A, Salas Puig J. Status epilepticus: evidence and controversy. *Neurologist.* 2007;13(6 Suppl 1):S62-73.
 24. Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand.* 2008;118(2):69-86.
 25. Doshi D. Controlling seizures in children: diazepam or midazolam? Systematic review. *Hong Kong Journal of Emergency Medicine* 2010;17:196-204.
 26. Commission on classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy. *Epilepsia.* 1993;34(4):592-96.
 27. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *Jama.* 1993;270(7):854-9.
 28. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Eng J Med.* 1998;338:972.
-

-
29. Outin H. Generalized convulsive status epilepticus in emergency situations in and out of hospital. *Presse Med.* 2009;38(12):1823-31.
 30. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med.* 2001;345(9):631-7.
 31. Grassiotto CQ. Crise epiléptica. in: Schvartsman C, Reis AG, Farhat SCL, editores. *Pronto-Socorro.* São Paulo: Manoel Ltda; 2009. p. 297-307.
 32. Scott RC, Kirkham FJ. Clinical update: childhood convulsive status epilepticus. *Lancet.* 2007;370(9589):724-6.
 33. DeLorenzo RJ, Pellock JM, Towne AR, Boggs JG. Epidemiology of status epilepticus. *Journal of clinical neurophysiology.* 1995;12(4):316-25.
 34. Corral-Ansa L, Herrero-Meseguer JI, Falip-Centellas M, Aiguabella-Macau M. Status epilepticus. *Med Intensiva.* 2008;32(4):174-82.
 35. Novorol CL, Chin RF, Scott RC. Outcome of convulsive status epilepticus: a review. *Arch Dis Child.* 2007;92(11):948-51.
 36. Garzon E, Fernandes RM, Sakamoto AC. Analysis of clinical characteristics and risk factors for mortality in human status epilepticus. *Seizure.* 2003;12(6):337-45.
 37. Hubert P, Parain D, Vallee L. Management of convulsive status epilepticus in infants and children. *Rev Neurol (Paris).* 2009;165(4):390-7.
 38. Macdonald RL, Kapur J. Acute cellular alterations in the hippocampus after status epilepticus. *Epilepsia.* 1999;40(1):9-20.
 39. Scott RC, Surtees RA, Neville BG. Status epilepticus: pathophysiology, epidemiology, and outcomes. *Arch Dis Child.* 1998;79(1):73-7.
 40. Basu H, O'Callaghan F. Status epilepticus: beyond guidelines. *Current Paediatrics.* 2005;15:324-32.
 41. Gaitanis JN, Drislane FW. Status epilepticus: a review of different syndromes, their current evaluation, and treatment. *Neurologist.* 2003;9(2):61-76.
 42. Tasker RC. Emergency treatment of acute seizures and status epilepticus. *Arch Dis Child.* 1998;79(1):78-83.
 43. Neves MQ. *Manual de Fisiologia: Causas, sinais e sintomas, tratamento.* São Paulo: Roca; 2008.
-

-
44. Chin RF, Verhulst L, Neville BG, Peters MJ, Scott RC. Inappropriate emergency management of status epilepticus in children contributes to need for intensive care. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(11):1584-8.
 45. Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol*. 2006;5(3):246-56.
 46. Chin RF, Neville BG, Peckham C, Wade A, Bedford H, Scott RC. Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: a prospective, population-based study. *Lancet Neurol*. 2008;7(8):696-703.
 47. Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR, Sequeira R. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(4):CD003723.
 48. Henry JC, Holloway R. Review: Lorazepam provides the best control for status epilepticus. *ACP J Club*. 2006;144(2):35.
 49. Lahat E, Goldman M, Barr J, Bistrizter T, Berkovitch M. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomised study. *Bmj*. 2000;321(7253):83-6.
 50. Mittal P, Manohar R, Rawat AK. Comparative study of intranasal midazolam and intravenous diazepam sedation for procedures and seizures. *Indian J Pediatr*. 2006 Nov;73(11):975-8.
 51. Mahmoudian T, Zadeh MM. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. *Epilepsy Behav*. 2004;5(2):253-5.
 52. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. *Pediatric Dosage Handbook*. 16th ed. Lexi-Comp: Hudson; 2009-2010.
 53. Wilson M.T, Macleod S, O'Regan ME. Nasal/buccal midazolam use in the community. *Arch Dis Child*. 2004;89:50-1.
 54. Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet*. 1999;353(9153):623-6.
 55. McIntyre J, Robertson S, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366(9481):205-10.
 56. Galdames-Contreras D, Carrasco-Poblete E, Aguilera-Olivares L, Fabres-Oyarzo L, Galdames-Poblete D. Intramuscular midazolam in the initial treatment of status epilepticus. *Rev Neurol*. 2006;42(6):332-5.
-

-
57. Armijo JA, Herranz JL, Pena Pardo MA, Adin J. Intranasal and buccal midazolam in the treatment of acute seizures. *Rev Neurol*. 2004;38(5):458-68.
 58. Mpimbaza A, Ndeezi G, Staedke S, Rosenthal PJ, Byarugaba J. Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children: a randomized clinical trial. *Pediatrics*. 2008;121(1):58-64.
 59. Ashrafi MR, Khosroshahi N, Karimi P, Malamiri RA, Bavarian B, Zarch AV, et al. Efficacy and usability of buccal midazolam in controlling acute prolonged convulsive seizures in children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14(5):434-8.
 60. Holsti M, Sill BL, Firth SD, Filloux FM, Joyce SM, Furnival RA. Prehospital intranasal midazolam for the treatment of pediatric seizures. *Pediatric emergency Care*. 2007 Mar;23(3):148-53.
 61. Wolfe TR, Macfarlane TC. Intranasal midazolam therapy for pediatric status epilepticus. *American Journal of Emergency Medicine*. 2006;24:343-6.
 62. Fisgin T, Gurer Y, Tezic T, Senbil N, Zorlu P, Okuyaz C, et al. Effects of intranasal midazolam and rectal diazepam on acute convulsions in children: prospective randomized study. *J Child Neurol*. 2002;17(2):123-6.
-

Tabela 1 - Tabela descritiva dos principais estudos que comparam diazepam (endovenoso e retal) e midazolam (intramuscular, nasal e bucal) no tratamento de crise convulsiva pediátrica.

Estudo	N	Idade dos pacientes	Droga 1/via – droga 2/via	Resultados
Chamberlain et al., 1997 ¹⁹	24	Até 18 anos	DZP/EV – MDZ/IM	MDZ- IM foi mais efetivo (11,2 x 7,8 minutos)
Sharh et al., 2005 ²¹	115	1 mês-12 anos	DZP/EV – MDZ/IM	MDZ-IM foi mais efetivo (250,35 x 97,22 segundos)
Lahat et al., 2000 ⁴⁹	52	6 meses-5 anos	DZP/EV – MDZ/nasal	MDZ IN foi mais efetivo (8,0 x 6,1 minutos)
Mahmoudian et al., 2004 ⁵¹	70	2 meses-15 anos	DZP/EV – MDZ/nasal	DZP foi mais efetivo (2,94 x 3,58 minutos)
Appleton et al., 2008 ¹	52	1 mês-16 anos	DZP/EV – MDZ/nasal	Não houve diferença (92% x 88%)
Appleton et al., 2008 ¹	219	1 mês-16 anos	DZP/retal – MDZ/bucal	MDZ bucal foi mais efetivo (27% x 56%)
McIntyre et al., 2005 ⁵⁵	219	3 meses-12 anos	DZP/retal – MDZ/bucal	MDZ bucal foi mais efetivo (27% x 56%)
Scott et al., 1999 ⁵⁴	79	5-22 anos	DZP/retal – MDZ/bucal	MDZ bucal foi mais efetivo (59% x 75%)

Legenda: DZP = diazepam; MDZ = midazolam; EV = endovenoso; IM = intramuscular;

Tabela 2 - Comparação entre propriedades farmacocinéticas do midazolam e do diazepam no tratamento do estado de mal epiléptico.

Droga	Via / Dose	Início da ação	Meia vida	Biodisponibilidade
Midazolam	Intramuscular (5mg/ml) 0,2-0,5 mg/kg/dose (máx.10mg)	4-5 min ⁵²	1,5 a 3 h ¹⁵	87-93% ⁵⁶
	Oral (5mg/ml) 0,2-0,5 mg/kg/dose (máx.10mg)	8-20 min ^{6, 52, 60}	30-60 min ⁵²	44-91% ^{1, 22, 54, 55}
	Intranasal (5mg/ml) 0,2-0,5 mg/kg/dose (máx.10mg)	5-11 min ^{52, 60}	30-60 min ⁵²	50 a 92% ^{1, 49, 51, 62}
Diazepam	Endovenosa (5mg/ml) 0,2 - 0,5 mg/kg/dose (máximo 10mg)	1-3 min ^{25, 52}	60- 120min ⁵²	80-92% ^{1, 22, 49, 51}
	Retal (5mg/ml) 0,3-0,5 mg/kg	2-10 min ⁵²	1,5 horas ⁵²	27a 90% ^{11, 52, 54, 55}

3 CAPÍTULO III

Artigo Original

Artigo Original

Título: Midazolam intramuscular versus diazepam endovenoso no tratamento da crise convulsiva em emergência pediátrica.

Intramuscular midazolam versus intravenous diazepam to treat seizures in the pediatric emergency department

Titulo resumido: Midazolam versus diazepam na crise convulsiva

Submissão: Este manuscrito foi submetido ao Jornal de Pediatria em 05/11/2011, conforme notificação: *Your manuscript entitled "midazolam intramuscular versus diazepam endovenoso no tratamento da crise convulsiva em emergência pediátrica" has been successfully submitted online and is presently being given full consideration for publication in the Jornal de Pediatria. Your manuscript ID is JPED-2011-0220.*

Currículo Lattes: Todos os autores apresentam currículo Lattes atualizado.

Contribuição específica dos autores: Todos os autores participaram da revisão da literatura, leitura e análise dos artigos, redação e aprovação final do manuscrito.

Conflito de interesse: não há conflitos de interesse.

Instituição: Faculdade de Medicina da PUCRS/Hospital Universitário de Santa Maria/UFSM-RS.

Autor responsável para correspondência e contato pré-publicação:

Janete de Lourdes Portela
Jlp.sm@hotmail.com
(55) 91562268

Contagem total das palavras do texto (excluindo resumo, abstract, referências bibliográficas, figura e tabelas): 2.689 palavras.

Contagem total de palavras do resumo: 258 palavras.

Número de figura e tabela: 2 Figura e 2 Tabelas.

RESUMO

Objetivo: Comparar a eficácia terapêutica da administração de Midazolam Intramuscular (MZ-IM) e do Diazepam Endovenoso (DZP-EV) em crianças com crise convulsiva.

Método: Estudo randomizado e controlado, envolvendo crianças com crise convulsiva (2 meses a 14 anos) admitidas ao serviço de Emergência do Hospital Universitário de Santa Maria no período de agosto de 2010 a agosto 2011, sendo randomizadas a receber DZP-EV ou MZ-IM como tratamento inicial para convulsões. Os grupos foram comparados em relação aos tempos necessários para iniciar a medicação, para ceder a crise após a administração do fármaco e o tempo total para ceder à crise.

Resultados: Não foi obtido acesso venoso aos 4 minutos em 4 pacientes (20%) assinalados ao grupo DZP-EV. Resultaram 32 crianças que completaram o estudo (16 em cada grupo). O DZP-EV apresentou tempo total maior para ceder a crise convulsiva quando comparado ao MZ-IM (10,6 x 7,3 min; $p=0,006$). Em 2 crianças de cada grupo (12,5%) a crise não cedeu após 10 minutos de tratamento, 3 crianças foram transferidos para a UTI pediátrica, após serem intubadas: 1 (6,25%) do grupo MDZ-IM e 2 (12,5%) do DZP-EV. Não houve diferença quanto a efeitos adversos entre os grupos ($p=0,171$): uma criança (6,3%) apresentou (hipotensão) após receber MDZ-IM e outras cinco crianças (31%) apresentaram (hiperatividade ou vômito) após receberem DZP-EV.

Conclusão: Midazolam intramuscular apresentou menor tempo total para ceder à crise convulsiva que o diazepam endovenoso. Midazolam intramuscular mostrou ser excelente opção no tratamento de crises convulsivas na infância pela eficácia, facilidade e rapidez de aplicação.

Unitermos: crise convulsiva, diazepínicos, estado epiléptico, epilepsia, convulsões.

Abstract

Objective: compare the therapeutic efficacy of intramuscular midazolam (IM-MDZ) and intravenous diazepam (IV-DZP) to treat seizures in children

Methods: Randomized controlled study enrolling children (2months-14years) presenting seizures admitted to the Pediatric Emergency Department of the Hospital Universitário de Santa Maria between August 2010-August 2011; being randomized to receive IV-DZP or IM-MDZ as initial treatment. The groups were compared regarding the length of time to start medication, to interrupt seizures after being medicated and the total length of time to achieve the seizures interruption.

Results: Venous access was not obtained in 4 minutes in 4 patients (20%) assigned to the IV-DZP. 32 children completed the study (16 in each group). IV-DZP compared to the IM-MDZ, presented the longest interval to cease seizures (10.6 x 7.3 min; $p=0.006$). Two children of each group (12.5%) the seizures did not stop after 10 minutes, being 3 children transferred to the PICU after tracheal intubation: 1 belonging to the IM-MDZ (6.25%) and 2 in the IV-DZP group (12.5%). There were not differences regarding adverse effects between the groups ($p=0.171$): one child in the IM-MDZ presented hypotension (6.3%) and 5 (31%) presented hyperactivity or vomit after receiving IV-DZP.

Conclusion: Intramuscular midazolam presented lower interval to cease seizures than IV diazepam. Intrauscular midazolam demonstrate be ans excellent o treat seizures in children as a result of its efficacy, facility and fast administration.

Key words: seizures, diazepinics, status epilepticus, epilepsy, convulsions.

INTRODUÇÃO

A convulsão é uma emergência médica comum em serviços de urgência e pronto-atendimentos hospitalares. A grande maioria das crises convulsivas é limitada a 5 a 10 minutos, porém, algumas se prolongam ou retornam rapidamente, necessitando de uma intervenção rápida e eficaz.¹ Crises convulsivas que se prolongam podem evoluir para estado epilético, situação mais dramática e com maiores riscos. O estado epilético (EE) é definido como atividade convulsiva contínua ou recorrente por mais de 30 minutos, com elevada morbidade e uma taxa de mortalidade de até 20%.² Quando a crise convulsiva se prolonga por mais de 30 minutos, provoca falha na autorregulação cerebral levando a redução do fluxo sanguíneo cerebral, aumento da pressão intracraniana e, conseqüente hipóxia cerebral. Pode, então, ocorrer redução do nível de consciência, com perda dos reflexos protetores com risco de aspiração de conteúdo gástrico. Observa-se também, um desarranjo sistêmico, com hipoglicemia, hipercalemia, edema pulmonar, instabilidade cardíaca, aumento da temperatura corporal, rabdomiólise, liberação de catecolaminas e acidose láctica.^{3,4}

É reconhecido que a partir de 5 minutos em crise convulsiva, já ocorre dano cerebral. Portanto o principal objetivo do tratamento é a interrupção rápida da crise convulsiva, impedindo a progressão para estado epilético. A duração da crise tem relação direta com a mortalidade.² A interrupção das convulsões ocorre após a administração de um anticonvulsivante com efeito rápido, por via de fácil absorção, em dose adequada e com mínimos para-efeitos (apneia, hipotensão e complicações metabólicas).^{5,6}

Os benzodiazepínicos são utilizados há mais de 40 anos no tratamento no estado epilético e considerados como drogas de primeira linha. Agem sobre os receptores GABA-A, causando hiperpolarização da membrana,² sendo eficazes no tratamento de vários tipos de crises, com rápido início de ação, ótima penetração no sistema nervoso central e uma boa segurança.⁷

Lorazepam, diazepam e midazolam são os três benzodiazepínicos utilizados no tratamento de crises convulsivas. O lorazepam é a droga mais indicada por proporcionar rápido início de ação e efeito prolongado, entretanto não é disponível

no Brasil por via parenteral. O diazepam endovenoso é a droga mais utilizada em crianças e adultos para o tratamento de crises convulsivas em nosso meio. O diazepam tem efeito rápido (1 a 3 minutos), meia vida curta por redistribuição (menor que 1 hora), grande volume de distribuição com rápida penetração no SNC e em outros tecidos. A eficácia do diazepam no controle das crises é de aproximadamente 85-90% por via endovenosa. Na inexistência dessa via, pode ser utilizada por via retal, pois, não tem absorção adequada por via intramuscular.^{6,8}

O Midazolam é hidrossolúvel e quando exposto ao meio básico torna-se lipossolúvel, permitindo rápida absorção e distribuição no SNC. Após a injeção intramuscular apresenta biodisponibilidade de mais de 90%, início de ação em 5 minutos, pico de ação em 15 a 30 minutos e ação farmacológica de 60 a 120 minutos e raramente causa depressão respiratória.⁸ Os para-efeitos dos benzodiazepínicos, tem relação com a repetição das doses, onde aumenta o risco de depressão respiratória (OR=2,9).⁵

Dificuldades na obtenção de acesso venoso podem postergar o início do tratamento e conseqüentemente aumentar os riscos da criança em crise convulsiva, nesse caso um anticonvulsivante com boa absorção intramuscular representaria uma ótima solução. Este estudo foi delineado para comparar a eficácia terapêutica do midazolam intramuscular (MDZ-IM) e do diazepam endovenoso (DZP-EV) em crianças admitidas com crise convulsiva em um Departamento de Emergência Pediátrica de referência.

MATERIAL E MÉTODOS

Entre agosto de 2010 a Agosto de 2011, realizamos um estudo prospectivo, randomizado, envolvendo as crianças admitidas no Pronto Socorro Pediátrico (PSPed) do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM) por crise convulsiva. O estudo foi aprovado pelo do Comitê de Ética da Universidade Federal de Santa Maria (CAAE - 0184.0.243.000-10), que exigiu que crianças acima de 12 anos assinassem o termo de assentimento e pais ou responsáveis pela criança assinassem o termo de consentimento livre informado, após serem informados dos detalhes do estudo.

Crítérios de inclusão: era candidato a participar do estudo toda criança, de 2 meses a 14 anos e 6 meses de idade, admitida na sala de emergência pediátrica por crise convulsiva, independente do tipo e possível agente desencadeante, com indicação de prescrição de anticonvulsivante para cessar a crise pelo médico assistente. Uma mesma criança poderia entrar uma segunda vez no estudo. Os pais ou responsáveis após devidamente esclarecidos, deveriam concordar com a inclusão da criança no estudo e firmar o termo de consentimento informado.

Crítérios de Exclusão: crianças que participaram do estudo e que convulsionam novamente enquanto internadas na sala de observação, crianças admitidas com algum tipo de acesso venoso, pacientes com coagulopatia, disfunção hepática e/ou renal conhecida.

Intervenção: Todos os pacientes com crise convulsiva admitidos na Sala de Emergência Pediátrica eram alocados de forma aleatória a dois grupos de tratamento: a) grupo Diazepam endovenoso (DZP-EV), que recebiam 0,5 mg/kg EV (máximo de 10 mg) ou, b) Midazolam intramuscular (MDZ-IM) na dose 0,5 mg/kg IM (máximo de 15 mg). Após dose única de DZP ou MDZ, se a crise convulsiva não cedesse o estudo era aberto e o médico plantonista assumia a condução do caso, implementado a rotina do serviço para crise convulsiva resistentes e medidas terapêuticas que julgasse mais apropriada.

A randomização das crianças foi realizada em blocos de dez (sendo alocados cinco pacientes para cada grupo). Os dez números foram colocados em um envelope opaco que permaneceu na sala de emergência. Ao ser identificado o

paciente para entrar no estudo a enfermeira responsável pelo preparo da medicação realizava o sorteio, informava o médico responsável pelo atendimento, preparava e administrava a medicação de acordo com as doses predefinidas.

Além dos dados de identificação e variáveis fisiológicas, foram registradas as seguintes medidas de desfechos: o tempo entre a admissão do paciente na sala de emergência e administração do medicamento (incluindo o tempo para punção venosa); o tempo para ceder à crise convulsiva após receber a medicação e o tempo total definido como o período compreendido entre a admissão e cessação da crise.

Foi considerado tratamento de sucesso, quando a crise convulsiva cedeu dentro de cinco minutos após a administração de dose única de DZP ou MDZ. A necessidade de uma segunda dose ou de outra medicação para ceder à crise foi considerada falha terapêutica.

Havendo uma demora superior a quatro minutos para obter o acesso venoso, foi considerado como falha de punção (tempo estabelecido com base no tempo médio de punção em atendimentos de emergência pela equipe do PSPed). Os possíveis efeitos adversos imediatos foram avaliados nos primeiros 10 minutos após a administração do MDZ ou DZP.

Durante todo o atendimento, o paciente era monitorizado, tendo registrado sinais vitais na admissão, e a cada 5 minutos até a alta/ou transferência. De acordo com a necessidade da criança e indicação do médico assistente, era realizada a aspiração das vias aéreas, fornecido oxigênio ou providenciada a intubação traqueal concomitante com o tratamento das convulsões. No PSPed do Hospital Universitário há um carro para ressuscitação cardiorrespiratória com todo o material e medicamentos necessários para atendimento de intercorrências em pacientes com instabilidade cardiorrespiratória.

A equipe de enfermagem e médica do PSPed, foi treinada especificamente para a realização desse estudo. O protocolo foi apresentado pelos pesquisadores e aprovado por toda a equipe médica e de enfermagem do serviço.

Análise estatística: as variáveis contínuas foram expressas pela média e respectivo desvio padrão sendo comparadas, quando com distribuição normal, pelo teste *T de Student*. No caso de grande dispersão, as variáveis contínuas foram

comparadas pelo teste *U de Mann Whitney*. As variáveis categóricas foram expressas através de percentagens e comparadas pelos testes Qui-quadrado ou Exato de *Fischer*. Foi considerado estatisticamente significativo $p < 0,05$.

RESULTADOS

Das 180 crianças atendimentos no Pronto Socorro Pediátrico (PSPed) do Hospital Universitário de Santa Maria por crise convulsiva, 144 chegaram em estado pós-ictal. Restaram 36 crianças que foram incluídas no estudo, sendo 16 alocadas ao grupo midazolam IM que completaram o estudo. Das 20 crianças inicialmente alocadas ao grupo diazepam EV, em quatro (20%) houve insucesso de punção venosa (superior a 4 minutos), e as demais 16 completaram o estudo (figura1). Todos os pais ou responsáveis das 32 crianças consentiram com a participação no estudo.

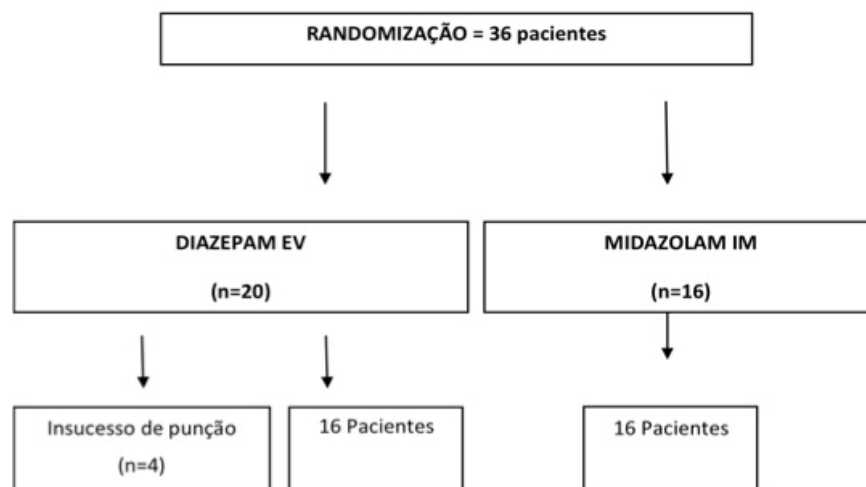


Figura 1- Fluxograma demonstrando o delineamento do estudo e a alocação dos pacientes.

Não observamos diferença significativa entre os grupos na admissão quanto à idade, peso, sexo, sinais vitais e glicemia. Em ambos os grupos a maioria das crianças apresentava idade inferior a cinco anos (Tabela 1).

Tanto Midazolam quanto diazepam foram eficazes em cessar as crises convulsivas. Em 14 pacientes de cada grupo (87,5%), a crise convulsiva cedeu após a

administração de uma dose de benzodiazepínico. Em dois pacientes de cada grupo (12,5%) houve necessidade de uma segunda dose ou associar outro medicamento anticonvulsivante (falha terapêutica).

Tabela 1- Características das crianças com crises convulsivas alocadas aos grupos midazolam intramuscular e diazepam endovenoso.

	Midazolam Intramuscular (n=16)	Diazepam Endovenoso (n=16)	“p”
Idade (meses)	46,4 ± 53,1	45,0 ± 49,2	0,451*
Mediana (amplitude)	13,9 (10,7-70,0)	14,3 (4,4-90,8)	
Peso (kg)	15,9 ± 10,6	17,7 ± 13,0	1,000 *
Mediana (amplitude)	11,5 (8,1-19,2)	13,2 (7,2-26,5)	
Sexo Masculino: n° (%)	12 (75,0%)	8 (50,0%)	0,273 †
Pressão Arterial Sistólica	99,5 ± 21,6	102,0 ± 16,4	0,715 ‡
Pressão Arterial Diastólica	61,6 ± 16,1	63,4 ± 12,6	0,735 ‡
Temperatura corporal (°C)	37,3± 1,4	37,0 ± 1,4	0,670 ‡
Frequência Cardíaca (bpm)	149,2 ± 29,0	137,6 ± 31,6	0,289 ‡
Frequência Respiratória (mrpm)	37,0 ± 16,5	37,1 ± 9,7	0,985 ‡
Saturação de Oxigênio (%)	90,9 ± 8,7	90,4 ± 5,3	0,846 ‡
Glicemia (mg/dl)	116,6 ± 51,6	116,8 ± 39,1	0,955 *
< 5 anos: n° (%)	12 (75,0%)	10 (62,5%)	0,702 †
Convulsão Febril n°, (%)	7 (43,7%)	6 (37,5%)	0,718 †

Legenda: * Variáveis contínuas sem distribuição normal comparadas pelo teste U de Mann Whitney; † Variáveis categóricas comparadas pelos testes Qui-quadrado ou exato de Fischer; ‡ Variáveis contínuas com distribuição normal comparada pelo teste T de Student;

Observamos que o tratamento no grupo MDZ-IM foi iniciado em tempo significativamente menor que no grupo DZP-EV (2,8 *versus* 7,4 minutos; $p=0,001$). O grupo MDZ-IM apresentou também um menor tempo para ceder a crise (intervalo entre a admissão e a cessação da crise; 7,3 *versus* 10,6 minutos; $p=0,006$) (Tabela 2). Entretanto, se analisarmos apenas o intervalo entre administração da medicação e a cessação da crise observa-se um tempo significativamente menor com o uso de Diazepam EV em comparação ao Midazolam IM (3,3 *versus* 4,4 minutos; $p=0,001$).

Tabela 2 - Principais desfechos avaliados nas crianças com crises convulsivas alocadas aos grupos midazolam intramuscular e diazepam endovenoso

Sucesso terapêutico	MDZ- IM (n=14)	DZP- EV (n=14)	“p”
Intervalo da admissão até medicar (min)	2,8 ± 1,5	7,4 ± 4,1	0,001‡
Intervalo entre medicar até ceder à crise (min)	4,4 ± 0,5	3,3 ± 0,8	< 0,001‡
Intervalo total (admissão até ceder à crise)(min)	7,3 ± 1,4	10,6 ± 3,9	0,006‡
Com as falhas terapêuticas	MDZ- IM (n=16)	DZP- EV (n=16)	“p”
Intervalo da admissão até medicar (min)	3,8 ± 2,8	7,4 ± 4,0	0,001*
Intervalo entre medicar e ceder à crise (min)	7,9 ± 12,6	5,7 ± 9,1	0,003*
Intervalo total (admissão até ceder à crise) (min)	11,7 ± 14,6	13,1 ± 10,5	0,007*
Insucesso de Punções (n,%)		4 (20%)	0,0001†
Falhas Terapêuticas (n,%)	2 (12,5%)	2 (12,5%)	1,000†
Transferência para UTI (n,%)	1 (6,25%)	2 (12,5%)	1,000 †
Efeitos adversos: n(%)	1 (6,3%)	5 (31%)	0,171 †

Legenda: MDZ- IM (midazolam intramuscular); DZP-EV (diazepam endovenoso); UTI (Unidade de Tratamento Intensivo); * Variáveis contínuas sem distribuição normal comparadas pelo teste U de Mann Whitney; ‡ Variáveis contínuas com distribuição normal comparada pelo teste T de Student; † Variáveis categóricas comparadas pelos testes Qui-quadrado ou exato de Fischer.

Observamos que dois pacientes em cada grupo (12,5%) não cederam à crise em um intervalo inferior a 5 minutos (falha do tratamento). As mesmas diferenças

nos tempos se mantiveram quando os grupos foram comparados incluindo ou excluindo os dois casos de falha terapêutica em cada grupo (Tabela 2).

Cianose e agitação motora no momento da admissão foram observadas em todas as crianças de ambos os grupos, necessitando de suporte de oxigênio por óculos nasal ou máscara não reinalante. Observamos quatro insucessos de punção venosa (20%) no grupo DZP-EV. No grupo DZP-EV, uma criança apresentou crise com 40 minutos de duração, necessitando de dose extra de fenitoína; e outra com 6 minutos, sendo utilizada dose extra de DZP-EV. No grupo MDZ-IM em uma criança a crise convulsiva se prolongou por 10 minutos necessitando diazepam e Fenitoína endovenosos; em outra a crise prolongou-se por 55 minutos, tendo utilizado diazepam retal e nova dose de midazolam intramuscular.

Uma criança (6,25%) do grupo MDZ, necessitou de via aérea artificial (entubação) por apresentar insuficiência respiratória na admissão (saturação de 64%) sendo transferida para UTI pediátrica. Duas crianças (12,5%) do grupo DZP, foram submetidas a entubação traqueal e transferidas para a UTI (uma com quadro grave de TCE e a outra por insuficiência respiratória manifesta por saturação de 80%).

Todas as crianças foram monitorizadas durante a crise convulsiva até seu término ou até a sua alta, não observando-se diferenças significativas nos sinais vitais durante o atendimento prestado. (Figura 2)

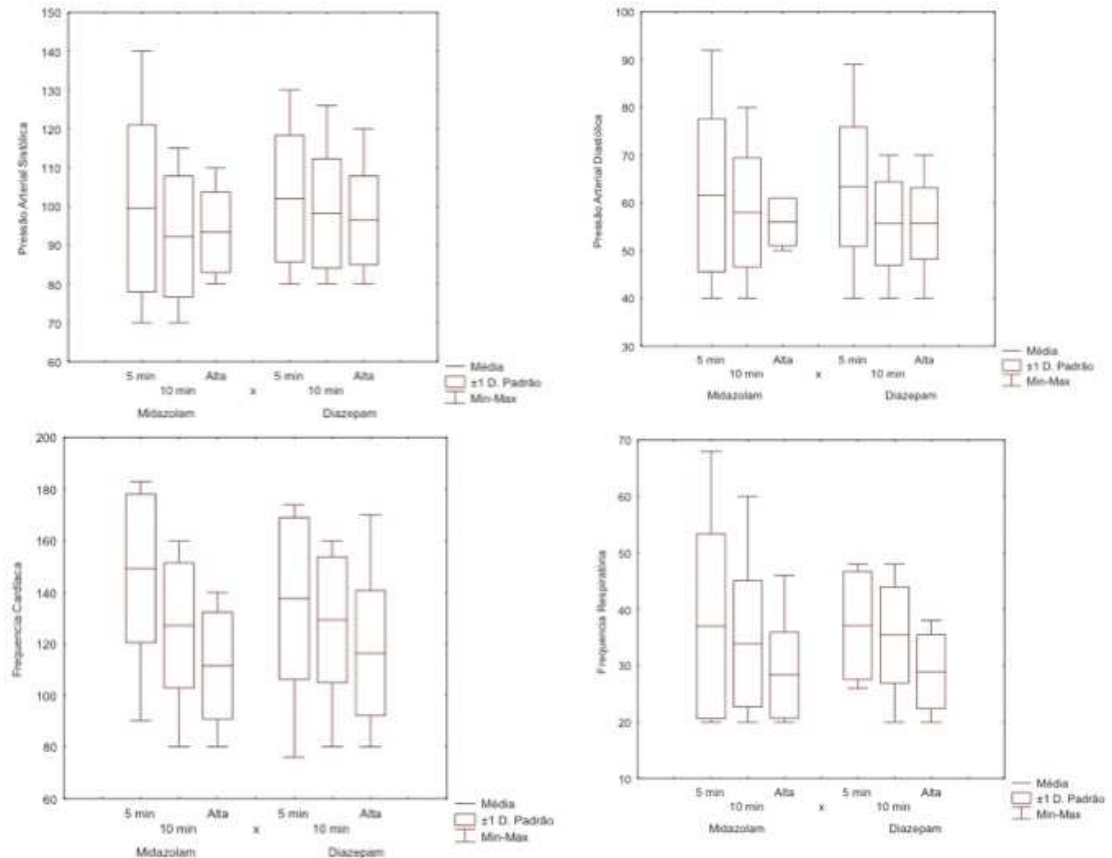


Figura 2 - Apresentação gráfica dos Sinais vitais (Pressão arterial sistólica, diastólica, frequência cardíaca e respiratória) das crianças pertencentes aos grupos midazolam IM e Diazepam EV atendidas na sala de emergência com crise convulsiva, em 5 minutos, 10 minutos e na alta ou transferência.

Entre os possíveis efeitos adversos avaliados em 10 minutos, observamos que uma das crianças (6,3%) do grupo MDZ IM apresentou hipotensão; enquanto que no grupo DZP-EV, duas crianças (12,6%) apresentaram hiperatividade e aumento da salivação, uma (6,3%) apresentou náuseas e duas (12,6%) apresentaram vômito. Entretanto, não observamos diferença significativa entre os grupos nesses desfechos (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Nesse estudo randomizado e controlado onde comparamos o uso de midazolam intramuscular com diazepam endovenoso no tratamento de crianças admitidas em pronto socorro na vigência de crises convulsivas, pudemos constatar que: (a) Em uma parcela razoável de pacientes (20%) o acesso venoso não é obtido em um prazo de até 4 minutos; (b) os intervalos entre a admissão e o início do tratamento, assim como, entre a admissão e cessação da crise são significativamente menores com o uso de midazolam IM (c) Entretanto, após a administração da medicação a cessação da crise é significativamente mais rápida com o uso de diazepam EV quando comparado com o Midazolam IM.

Os protocolos atuais propõem que toda a criança com crise convulsiva por mais de 5 minutos de duração deve seguir a mesma abordagem dada ao estado epiléptico, pelos riscos de dano neurológico. Nos primeiros 10 minutos deve-se proteger e manter permeável a via aérea, oferecer oxigênio, aferir a glicose, estabelecer um acesso venoso e por fim tratar a crise convulsiva, com diazepínico endovenoso. Na ausência de acesso venoso tem sido preconizada a administração de diazepam por via retal.^{4,9} Infelizmente o sucesso terapêutico do diazepam por esta via é baixo (27%).¹⁰ O diazepam por via retal expõe ao paciente ao constrangimento extra ou intra-hospitalar, necessita de posicionamento e administração correta, além de deixar dúvida quanto à dose realmente absorvida. Surgem como possíveis alternativas a administração de midazolam intra-nasal ou oral, com efetividade próxima aos 60%. Persistem também dúvidas quanto a sua real absorção por via oral/nasal além da dificuldade de administração na criança em movimento e pela presença de secreção em vias aéreas impedindo a absorção.^{2,11}

O midazolam tem sido usado no tratamento das crises convulsivas desde a década de 80¹² com segurança em relação à depressão respiratória e com boa absorção através de outras vias (intra-nasal, bucal, retal e intramuscular).^{13,14,15} Um estudo envolvendo emergências pediátricas da Austrália e Nova Zelândia demonstrou que não havendo acesso venoso disponível, 49% dos médicos utilizam diazepam retal e 41% midazolam intramuscular, demonstrando um uso crescente pela opção IM.¹⁶

A exemplo de outros estudos, observamos que após a administração da medicação, o efeito anticonvulsivante do diazepam EV é superior ao Midazolam IM (3,3 versus 4,4 min), por promover um nível sérico mais rápido e, assim, atingir níveis terapêuticos mais precoces no SNC.^{1,17} Por outro lado, o tempo real para ceder a crise (desde a admissão ao pronto-socorro até a cessação da crise) em nosso estudo, foi significativamente menor com o midazolam IM quando comparada ao DZP-EV (7,3 min versus 10,6 min), confirmando resultado observado em estudo semelhante.¹⁸

Esses resultados sugerem que ao atender crianças com crise convulsiva onde a obtenção de acesso venoso possa antecipadamente ser identificada como difícil ou improvável, a administração de midazolam IM seja uma alternativa, segura, efetiva e até mesmo superior ao diazepam EV; pois, cabe lembrar que a duração da convulsão tem relação direta com a rapidez da administração de diazepínicos.⁷ Resultados semelhantes foram observados no tratamento de distúrbios de comportamento em pacientes adultos, quando o uso da via intramuscular foi superior na redução da agitação psicomotora (21 minutos versus 30 minutos) quando comparada com a sedação endovenosa.¹⁹ A exemplo do que ocorre com crianças em crise convulsiva, apesar das drogas por via intramuscular não terem efeito mais rápido, ao serem administradas mais precocemente, apresentam uma boa absorção por esta via, promovendo uma maior eficácia terapêutica em razão do tempo, comparando com o acesso venoso, onde são administradas apenas drogas com uso exclusivo por essa via, quando estiver disponível.

A falha na obtenção de acesso venoso em emergência pediátrica é reconhecida como um empecilho para a implementação de protocolos de tratamento de urgências. Estima-se um período entre 2,5 a 16 minutos para obter acesso venoso periférico em adultos com uma taxa de insucesso de 10-40%. Em crianças a taxa de insucesso é ao redor de 30% atingindo 70% em lactentes.^{20,21,22} Das 20 crianças randomizadas para receber DZP-EV em nosso estudo, houve quatro casos (25%) de insucesso de punção, enfatizando a importância da alternativa de administrar anticonvulsivante por via intramuscular imediatamente.

Os efeitos adversos foram avaliados em 10 minutos, sendo que: uma das crianças que recebeu MDZ IM (6,3%) apresentou hipotensão; e das que receberam DZP EV, duas crianças (12,6%) apresentaram hiperatividade e aumento da salivação, uma

(6,3%) apresentou náuseas e duas (12,6%) apresentaram vômito, não se observou diferença estatística significativa entre os grupos.^{5,17} Os efeitos adversos dos benzodiazepínicos são relacionados a repetição das doses e da dose infundida. Embora sem significância estatística, observamos mais efeitos adversos no grupo do diazepam, situação já reconhecida quando comparado com midazolam e lorazepam.

(5)

Um terço da etiologia do estado epiléptico é causado por crise convulsiva febril, achado semelhante a nosso estudo,^{23,24,25} contudo se tratando de uma amostra pequena onde a variabilidade diminui o poder estatístico, deve-se ressaltar que os resultados significativos encontrados, reforçam a eficácia do midazolam IM (medicação em estudo) quando comparada ao tratamento padrão (Diazepam EV), nos desfechos realmente relevantes: o tempo necessário para iniciar a administração do medicamento e o tempo total para ceder a crise convulsiva. Se esses tempos foram amplamente favoráveis em um serviço de referência em urgências pediátricas de um centro universitário, pode-se supor que em centros menores com menos habilidade na obtenção de acesso venoso em crianças, esses resultados sejam ainda mais significativos. Entretanto, pelo tamanho da amostra ainda não se pode fazer maiores conclusões quanto aos efeitos colaterais e segurança, sendo necessário, estudos com uma população maior que apresente o poder necessário.

CONCLUSÃO

Os resultados de nosso estudo sugerem que midazolam intramuscular quando comparado com o diazepam endovenoso, reduz significativamente o tempo de crise convulsiva em crianças. Desta forma, o midazolam intramuscular parece ser uma excelente alternativa ao diazepam endovenoso, pela eficácia anticonvulsivante, facilidade e rapidez de aplicação em serviços de emergência pediátrica.

BIBLIOGRAFIA:

1. McMullan J, Sasson C, Pancioli A, Silbergleit R. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Academic emergency medicine* 2010;17:575-82
 2. Anderson M. Benzodiazepines for prolonged seizures. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2010;95:183-189
 3. Statler KD, Van Orman CB. Status epilepticus. In *Rogers textbook of pediatric intensive care*. Ed David G Nichols. 2008 4 ed, Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, cap 57: 912-928.
 4. Nunes ML, da Costa JC, Osorio Jr E. crises convulsivas. In: *medicina intensiva em pediatria*. Piva & Celiny. 2005. Revinter. Rio de Janeiro. cap 28: 545-561
 5. Gathwala G, Goel M, Singh J, Mittal K. Intravenous diazepam, midazolam and lorazepam in acute seizure control. *Indian J Pediatr DOI* 10.1007/s12098-011-0505-y
 6. Lagae L. clinical practice. The treatment of acute convulsive seizures in children. *Eur J pediatr* 2011;170:413-18
 7. Loddenkemper T, Goodkin HP. Treatment of pediatric status epilepticus. *Current treatment options in neurology*. DOI 10.1007/s11940-011-0148-3
 8. Rizzutti S, Prado LBF do, Prado GF do. Midazolam nasal no tratamento de crises convulsivas. *Neurociências* 2004;12:157-165
 9. Abend NS, Gutierrez-Colina AM, Dlugos DJ. Medical treatment of pediatric status epilepticus. *Semin pediatr neurol* 2010: 17;169-175
 10. McIntyre J, Robertson E, Norris E, Appleton R, Whitehouse WP, Phillips B, Martland T, Berry K, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomized controlled trial. *Lancet* 2005;366:205-210
 11. Nordt SP, Clark RF. Midazolam: a review of therapeutic uses and toxicity. *The journal of emergency medicine* 1997;15;357-365
 12. Rivera R, Segnini M, Baltodano A, Perez V. midazolam in the treatment of status epilepticus in children. *Crit care med* 1993;21:991-994
 13. Orebaugh SL, Bradford SM. Intravenous versus intramuscular midazolam in treatment of chemically induced generalized seizures in swine. *Am J Emerg Med* 1994;12:284-287
-

-
14. Wroblewsky BA, Joseph AB. *The use of intramuscular midazolam for acute seizure cessation or behavioral emergencies in patients with traumatic brain injury. Clin neuropharmacol* 1992;15:44-49
 15. Lahat E, Aladjem M, Esthel G, Bistritzer T, Katz Y. *midazolam in treatment of treatment of epileptic seizures. Pediatric neurol* 1992;8:215-216
 16. Babl FE, Sheriff N, Borland M, Acworth J, Neutze J, Krieser D, Ngo P, ET al. *Emergency management of paediatric status epilepticus in Australia and New Zealand: practice patterns in the context of clinical practice guidelines. Journal of paediatrics and child health* 2009;45:541-46
 17. Towne AR, DeLorenzo RJ. *Use of intramuscular midazolam for status epilepticus. J Emerg Med* 1999;17:323-328
 18. Chamberlain JM, Altieri MA, Futterman C, Young GM, Ochsenschlager DW, Waisman Y. *a prospective randomized study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. Pediatr emerg care* 1997;13:92-94
 19. Isbister GK, Calver LA, Page CB, Stokes B, Bryant JL, Downes MA. *Randomized controlled trial of intramuscular droperidol versus midazolam for violence and acute behavioral disturbance: the DORM study. Ann Emerg Med* 2010;56:392-401
 20. Leidel BA, Kirchhoff C, Bogner V, Braunstein V, Biberthaler P, Kanz KG. *comparison of intraosseous versus central venous vascular access in adults under resuscitation in the emergency department with inaccessible peripheral veins. Resuscitation* doi:10.1016/j.resuscitation.2011.08.017 ///
 21. Sadow KB, Teach SJ. *Prehospital intravenous fluid therapy in pediatric trauma patient. Clin ped emerg med* 2001;2:23-27
 22. Oliveira CF, Nogueira de Sa FR, Oliveira DSF, Gottschald AFC, Moura JDG, Shibata ARO, Troster EJ, Vaz FAC, Carcillo JA. *Time and fluid sensitive resuscitation for hemodynamic support of children in septic shock: barriers to the implementation of the American college of critical care medicine/pediatric advanced life support guidelines in a pediatric intensive care unit in a developing world. Pediatric emergency care* 2008;24:810-15
 23. Tirupathi S, McMenamin JB, Webb DW. *Analysis of factors influencing admission to intensive care following convulsive status epilepticus in children. Seizure* 2009;18:630-633
 24. Shah I, Deshmukh CT. *intramuscular midazolam versus intravenous diazepam for acute seizures. Indian J Pediatr* 2005;72;667-670
-

25. Saz EU, Karapinar B, Ozcetin M, Polat M, Tosun A, Seraroglu G, Gokben S, Tekgul H. Convulsive status epilepticus in children: etiology, treatment protocol and outcome. *Seizure* 2011;20:115-118
-

4 CAPÍTULO IV

Conclusões

CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo nos permitem concluir que:

- Tanto o Midazolam intramuscular como o Diazepam endovenoso têm eficácia equivalente na cessação da crise convulsiva em emergência pediátrica;
 - Não havendo acesso intravenoso disponível, o Midazolam intramuscular, pela facilidade e rapidez de aplicação, demonstra necessitar de um menor tempo para tratar a crise convulsiva em crianças quando comparado ao Diazepam endovenoso.
 - Havendo acesso venoso, o Diazepam endovenoso é mais eficaz para cessar a crise convulsiva. A agilidade na punção venosa é um dos fatores decisivos na rapidez e sucesso do tratamento anticonvulsivante em crianças.
 - As complicações e falhas terapêuticas de crises convulsivas em pediatria são equivalentes com os tratamentos utilizando Midazolam intramuscular ou Diazepam endovenoso.
-

ANEXOS



ANEXO 1 - Carta de Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa da UFSM

ANEXO 2 - Termo de Consentimento Livre Esclarecido

ANEXO 3 - Esquema Terapêutico

ANEXO 4 - Protocolo para Coleta de Dados

ANEXO 1 - Carta de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Santa Maria-RS.

 <p>MINISTÉRIO DA SAÚDE Conselho Nacional de Saúde Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)</p>	<p>UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa Comitê de Ética em Pesquisa - CEP- UFSM REGISTRO CONEP: 243</p> 
--	---

CARTA DE APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa – UFSM, reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – (CONEP/MS) analisou o protocolo de pesquisa:

Título: Comparação da eficácia terapêutica do Midazolam Intramuscular versus Diazepam Endovenoso no tratamento da crise convulsiva em emergência pediátrica.

Número do processo: 23081.011396/2010-43

CAAE (Certificado de Apresentação para Apreciação Ética): 0184.0.243.000-10

Pesquisador Responsável: Janete de Lourdes Portela

Este projeto foi APROVADO em seus aspectos éticos e metodológicos de acordo com as Diretrizes estabelecidas na Resolução 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente a este Comitê.

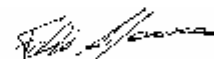
O pesquisador deve apresentar ao CEP:

Dezembro/ 2012- Relatório final

Os membros do CEP-UFSM não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores.

DATA DA REUNIÃO DE APROVAÇÃO: 20/08/2010

Santa Maria, 20 de Agosto de 2010.



Félix A. Antunes Soares
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa-UFSM
Registro CONEP N. 243.

ANEXO 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e Assentimento para crianças acima de 12 anos.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA/UFSM
PRONTO SOCORRO PEDIÁTRICO/HUSM**

Título do Projeto: COMPARAÇÃO DA EFICÁCIA TERAPÊUTICA DO MIDAZOLAM INTRAMUSCULAR *VERSUS* DIAZEPAM ENDOVENOSO NO TRATAMENTO DA CRISE CONVULSIVA EM EMERGÊNCIA PEDIÁTRICA.

Pesquisadora responsável: Enf^a Mst^a da PUCRS, Janete de Lourdes Portela.

Telefone para contato: (55) 9156-2268

Endereço: Rua Machado de Assis, 231/303 -Bairro Dores -CEP: 97050450 SM/RS.

Professor Orientador: Prof. do Mestrado da PUCRS, Dr. Jefferson Pedro Piva.

Telefone para contato: (51) 99175190 – Porto Alegre/RS

Local de coleta de dados: Hospital Universitário de Santa Maria/HUSM

Setor: Pronto Socorro Pediátrico- PS-Ped

Telefone para contato: (55) 3220 - 8779

Prezado(a) Senhor(a)

- Pais ou Responsável, você está sendo convidado (a) a permitir que esta criança participe do Estudo, de forma totalmente **voluntária**.
- Antes de permitir que a criança participe desta pesquisa, é muito importante que você compreenda as informações e instruções contidas neste documento.
- O pesquisador deverá responder todas as suas dúvidas antes que você permita a participação da criança.
- Você tem o direito de **desistir** que a criança participe da pesquisa a qualquer momento, sem nenhuma penalidade e sem perder os benefícios aos quais tenha direito.

Objetivo do estudo: Avaliar a Eficácia Terapêutica da Administração de Midazolam intramuscular e do Diazepam endovenoso em crianças admitidas com Crise Convulsiva em um Departamento de Emergência Pediátrica de referência.

Justificativas: No HUSM a medicação preferida para o tratamento de crise convulsiva em emergência é o Diazepam aplicado na veia, mas sabe-se das dificuldades em puncionar veias de crianças pequenas, portanto considera-se importante ter outro medicamento que possa ser aplicada no Músculo como o Midazolam e que faça cessar a convulsão imediatamente.

Procedimentos: A Participação da criança nesta pesquisa se dará da seguinte forma: ao receber uma criança convulsionando na emergência, será sorteada para receber Diazepam na veia ou Midazolam no músculo. A enfermeira informa o médico, administra a medicação de acordo com as doses prescritas. Se não ceder a crise convulsiva com esta dose o médico prescreve a medicação que julgar mais apropriadas. No caso de reações adversas, a criança receberá atendimento de imediato e terá a disposição medicações e materiais de intubação.

Benefícios: Esta pesquisa irá avaliar a eficácia terapêutica da administração de Midazolam intramuscular e do Diazepam endovenoso em crianças admitidas com Crise Convulsiva em Emergência. Os dados fornecerão subsídios oportunizando ou não, mudanças de rotina no atendimento aos pacientes com convulsão.

Riscos: Estas medicações, apesar de bastante seguras, podem ter alguns efeitos colaterais, como a seguir listados: falta de ar, queda dos batimentos cardíacos, pressão baixa, tontura, agitação, dor de cabeça, ânsia de vômito, vômito e insuficiência respiratória. Porém, como o paciente estará em constante monitorização, ao demonstrarem-se quaisquer desses sinais e sintomas em decorrência da medicação, serão atendidos pela equipe de enfermagem e médica, tomando as medidas necessárias, imediatamente para a resolução do problema.

Ressaltamos também que a concordância em participar deste estudo não implica necessariamente em qualquer modificação do tratamento que já está sendo feito no seu filho. Da mesma forma, a não concordância em participar deste estudo não irá alterar de nenhuma maneira o tratamento já estabelecido.

Sigilo: A pesquisadora se compromete a utilizar as informações apenas para a presente pesquisa e preservar a individualidade dos pacientes envolvidos no estudo. Os sujeitos da pesquisa não serão identificados em nenhum momento, mesmo quando os resultados desta pesquisa forem divulgados em qualquer forma, conforme:

Eu,.....(responsável pelo paciente) fui informado dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada. Recebi informação acerca do tratamento e esclareci minhas dúvidas. Sei

que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão se assim o desejar. A Enfermeira, Janete de Lourdes Portela certificou-me que o tratamento já estabelecido será mantido, assim como, se houverem danos à saúde do meu filho, causados diretamente por este trabalho, este terá pronto tratamento médico. Caso tiver novas dúvidas sobre este estudo, posso chamar a mesma, pelo telefone (55) 9156-2268.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

_____/_____/_____
Nome do Responsável pela criança **Assinatura** **Data**

Termo de Assentimento para crianças acima de 12 anos

Eu _____ aceito participar desta pesquisa e declaro que a pesquisadora Janete de Lourdes Portela me explicou todas as questões sobre o estudo que vai acontecer. Recebi informações sobre a medicação usada no meu tratamento de convulsão e esclareci minhas dúvidas.

Compreendi que não sou obrigado (a) a participar desta pesquisa, e que decido se quero ou não participar, sem sofrer nenhum dano a minha saúde.

Dessa forma, concordo livremente em participar desta pesquisa, sabendo que posso desistir a qualquer momento, se assim desejar.

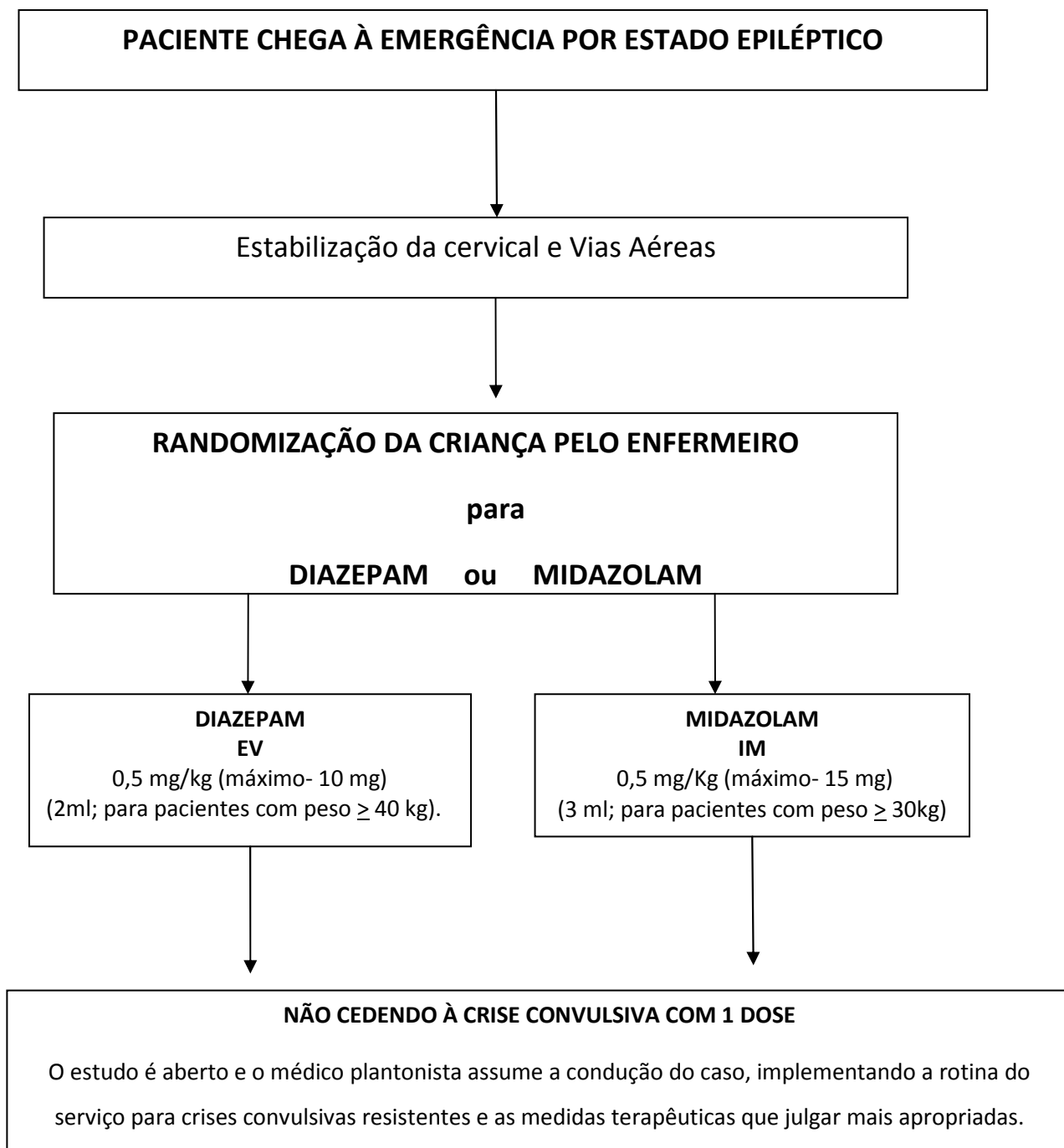
Santa Maria, ____ / ____ / ____ .

Eu **Janete de Lourdes Portela**, declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido do responsável pela criança ou representante legal para a participação neste estudo e do Termo de Assentimento da criança acima de 12 anos.

_____/_____/_____
Mest/Pesq. Enf^a. Janete de Lourdes Portela **Assinatura** **Data**
 Telefone: (55) 91562268

Santa Maria, ____ de ____ de ____ .

ANEXO 3 - Esquema Terapêutico proposto para atendimento dos pacientes incluídos no estudo.



ANEXO 4 - Protocolo para Coleta de Dados das crianças atendidas com crise convulsiva.

DADOS DA CRIANÇA:

Data da coleta: ___/___/___

Nº da Randomização

Nome completo da criança: _____

Data de nascimento: ___/___/____. Sexo: M () F () Peso: _____

SINAIS VITAIS ANTES DE MEDICAR:PA ___/___ Temperatura: _____ FC: ___ FR: _____ Sat.c/O2: _____
HGT: _____**ATENDIMENTO DA CRIANÇA NA SALA DE EMERGÊNCIA:**

Hora da Admissão: _____

Hora que administrou o medicamento: _____

Hora que cedeu a crise convulsiva: _____

MEDICAMENTO USADO NA EMERGÊNCIA: DZP ou MDZDose extra: DZP ou MDZ Fenitoina Fenobarbital Tiopental Propofol
outra**EFEITOS ADVERSOS AO DZP ou MDZ:** Queda da Saturação Bradicardia Hipotensão Tontura Hiperatividade
 Cefaléia Ataxia Náuseas Vômito Parada cardíaca
Outros**NECESSIDADE DE:** Ventilação com Pressão Positiva Intubação UTI UIP

Óbito/Causa: _____

EVOLUÇÃO DA CRIANÇA DEPOIS DE MEDICADA:

SINAIS VITAIS:					
Em 10 minutos	PA: ___/___	T° _____	FC: _____	FR: _____	SatO2: _____
Alta ou Transferência Data: ___/___/___ Hora _____	PA: ___/___	T° _____	FC: _____	FR: _____	SatO2: _____