EDUARDO MEKITARIAN FILHO

**Utilização do midazolam intranasal como sedativo para
tomografia em crianças**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Programa de Pediatria
Orientador: Prof. Dr. Werther Brunow de Carvalho

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Mekitarian Filho, Eduardo

Utilização do midazolam intranasal como sedativo para tomografia em crianças
/ Eduardo Mekitarian Filho. -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.

Orientador: Werther Brunow de Carvalho.

Descritores: 1.Pediatria 2.Tomografia computadorizada 3.Sedação
consciente/efeitos adversos 4.Administração intranasal 5.Midazolam

USP/FM/DBD-021/13

"So don't you sit upon the shoreline

And say you're satisfied

Choose to chance the rapids

And dare to dance the tide"

(Garth Brooks)

DEDICATÓRIA

Ao meu amado filho Henrique, razão da minha vida e do meu esforço... à minha esposa Francine, meus pais Eduardo e Sueli e meu irmão João Victor... sem vocês, absolutamente nada seria possível. Se hoje cheguei até aqui, devo tudo àqueles que me ensinaram o que significa, em toda sua essência, o verbo “amar”. Muito obrigado por sempre estarem ao meu lado! Eu sempre estarei do lado de vocês.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Werther Brunow de Carvalho, meu orientador, por toda confiança, estímulo e incentivo profissionais, sem os quais minha carreira acadêmica jamais seria possível. Meu eterno muito obrigado por todas as portas que me foram abertas graças ao senhor.

Ao Professor Alfredo Elias Gilio, pelo auxílio e revisão do texto, e pelo incentivo para a realização da pesquisa.

À Dra. Keira P. Mason, especialista de raro quilate em anestesia e analgesia pediátricas, por todo suporte, auxílio e pela mentoria da realização deste trabalho.

À maravilhosa equipe médica do Pronto Socorro Infantil do Hospital Universitário da USP, particularmente aos meus amigos Drs. Sérgio Horita, Cassiano, Mateus, Gil, Denise Lellis e Rafael Yanes... sem a ajuda de vocês, a coleta de dados seria impossível e este trabalho, inviável. Meu muito obrigado pela paciência.

Ao meu grande amigo Rafael Brait, pelo companheirismo, cumplicidade e amizade em todos estes anos, meu muito obrigado.

À todas enfermeiras e técnicas de enfermagem do nosso Hospital, pelo auxílio na monitoração das crianças, administração dos medicamentos

e logística no encaminhamento para tomografia, meus sinceros agradecimentos.

Aos fantásticos técnicos/as em Radiologia do Hospital Universitário da USP, principalmente ao Robson, Matielli, Sônia e Angelita... sem a paciência de vocês, nenhuma sedação ou sucesso seriam possíveis.

À Rosângela, pelo inestimável auxílio na formatação desta tese.

Ao Nivaldo, companheiro de muitos anos, pela impressão e por dar vida a este texto.

Ao farmacêutico Gustavo e ao sr. Douglas, do setor de compras do Hospital Universitário, por viabilizarem tecnicamente os entraves burocráticos do estudo.

Aos pacientes e responsáveis, os únicos reais objetivos deste estudo.

E, principalmente, a Deus, por ter tanto a agradecer.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptadas do *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e documentação, 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de abreviaturas

Resumo

Abstract

1. Introdução	2
1.1. Utilização da Via Intranasal para Administração de Medicamentos.	4
1.2. Perfil Farmacocinético do Midazolam Intranasal	6
1.3. Estudos sobre a Utilização do Midazolam Intranasal	12
2. Objetivos	21
2.1. Objetivo Principal	21
2.2. Objetivos Secundários	21
3. Pacientes e Métodos	23
3.1. Local do Estudo	23
3.2. Delineamento da Pesquisa	23
3.3. Critérios de Inclusão	23
3.4. Critérios de Exclusão	24
3.5. Cálculo Amostral	25
3.6. Metodologia do Estudo	26
3.7. Análise Estatística	31
3.8. Aspectos Éticos	32
4. Resultados	34
5. Discussão	42
5.1. Tempo para Sedação e Dose Utilizada	42
5.2. Tempo para Recuperação	44
5.3. Registro dos Eventos Adversos	44
5.4. Considerações Finais	46
5.5. Limitações do Estudo	48
6. Conclusões	51
7. Referências Bibliográficas	53

Anexos

Lista de Figuras

Figura 1. Representação esquemática do mecanismo de ação dos benzodiazepínicos.....	7
Figura 2. Correlação linear entre idade e tempo para sedação.....	37
Figura 3. Correlação linear entre idade e tempo para recuperação.....	37

Lista de Tabelas

Tabela 1. Estudos publicados de 2008 a 2012 sobre a utilização do midazolam intranasal em diversos contextos clínicos pediátricos.....	14
Tabela 2. Classificação funcional da Sociedade Americana de Anestesiologia.....	27
Tabela 3. Escala de Sedação de Ramsay.....	27
Tabela 4. Escala de Aldrette e Kroulik modificada.....	28
Tabela 5. Definições de eventos adversos de acordo com a Sociedade Mundial de Anestesia Intravenosa.....	29
Tabela 6. Formulário de análise de qualidade do estudo radiológico.....	30
Tabela 7. Características gerais da população estudada.....	34
Tabela 8. Dados referentes à sedação e eventos adversos.....	36

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

DZP – diazepam

GABA – ácido gamaaminobutírico

IN – intranasal

IV – intravenoso

MAD – *mucosal atomizer device*

MDZ – midazolam

mg/kg – miligramas por quilograma de peso

mg/mL – miligramas por mililitro

min – minutos

N – tamanho amostral

NO₂ – óxido nitroso

NS – não significativo

P – nível de significância ou probabilidade do achado ser devido ao
acaso

PA – pressão arterial

SaO₂ – saturação de pulso de oxigênio

Resumo

Mekitarian Filho E. Utilização do midazolam intranasal como sedativo para tomografia em crianças [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Objetivos: Avaliar a segurança e a eficácia do midazolam intranasal (MIN) para sedação para tomografia em crianças, bem como a qualidade dos estudos radiológicos obtidos com esta técnica. **Material e métodos:** Entre dezembro de 2011 e julho de 2012, este estudo prospectivo avaliou o MIN como sedativo para crianças submetidas à tomografia sem acesso venoso. Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e consentimento dos responsáveis, 0,4 mg/kg de MIN foi administrado, sendo feita dose adicional de 0,1 mg/kg se o nível de sedação avaliado pela Escala de Sedação de Ramsay não fosse atingida após 15 minutos da primeira dose. Os desfechos relacionados à sedação incluíram tempo para sedação e para atingir os critérios de alta; parâmetros fisiológicos como oximetria de pulso e frequência cardíaca foram registrados a cada cinco minutos até a alta. A qualidade dos exames tomográficos foi avaliada quanto à presença de artefatos de imagem e movimento. **Resultados:** 60 eventos de sedação foram realizados em 58 pacientes. A idade média foi de 15,5 meses, sendo 90,9% dos exames tomográficos de crânio. O tempo médio para sedação foi de 15,2 minutos (5-40) e o tempo médio para atingir os critérios de alta foi de 74,7 minutos. Eventos adversos foram observados em 5 crianças (8,4%),

incluindo reação paradoxal (3), tempo de recuperação prolongado (1) e vômitos (1). Apenas 4 pacientes (6,7%) não foram adequadamente sedados com MIN. Imagens consideradas excelentes, sem artefatos, foram obtidas em 56 (93,3%) sedações. Não houve eventos como bradicardia, hipoxemia ou hipotensão. **Conclusões:** O midazolam intranasal, administrado via atomizador nasal, é um método simples e não-invasivo para sedação segura, eficaz e previsível para crianças na obtenção de estudos tomográficos de qualidade.

Descritores: Pediatria, Tomografia computadorizada, Sedação Consciente/ Efeitos adversos, Administração intranasal, Midazolam.

Abstract

Mekitarian Filho E. *Utilization of aerosolized intranasal midazolam as a single sedative for pediatric tomographic studies* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina; Universidade de São Paulo; 2013.

Objective: To evaluate the safety, efficacy and image quality of sedation with aerosolized intranasal midazolam for pediatric CT studies. Materials and

Methods: Between December 2011 to May 2012, this prospective study evaluated aerosolized intranasal (AIN) midazolam as a sedative for CT of children without intravenous access. After IRB approval and parental consent, 0,4 mg/kg of AIN midazolam was administered, and repeated with 0.1 mg/kg if adequate sedation evaluated by Ramsay Sedation Scale not achieved in 15 minutes after the first dose. Sedation outcome variables which included time to achieve sedation, to meet discharge criteria and physiological vital signs of pulse oximetry and heart rate, were recorded every five minutes until discharge. The quality of CT images was reviewed and graded for presence of motion and imaging artifacts, **Results:** 60

sedation encounters were performed in 58 children. Mean age was 15.5 months, and 90.9% of CT scans were brain scans. Mean time to sedation was 15.2 minutes (range 5-40) and mean time to achieve discharge criteria was 74.7 minutes. Adverse events were recorded in 5 children (8.4%) that underwent sedation - paradoxical reaction (3), prolonged recovery time (1) and vomiting (1). Only 4 patients (6.7%) failed to sedate. Excellent CT

imaging, with no artifacts, were obtained in 56 (93.3%) of sedation encounters. No adverse events like bradycardia, hypoxia or hypotension were documented. **Conclusions:** The aerosolized route of administration of midazolam is a simple and noninvasive approach for predictable, effective and safe sedation of children for quality CT imaging studies.

Descriptors: Pediatrics, Computerized Tomography, Conscious Sedation/ Adverse Effects, Intranasal administration, Midazolam.

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Mekitarian Filho, Eduardo

Utilização do midazolam intranasal como sedativo para tomografia em crianças
/ Eduardo Mekitarian Filho. -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pediatria.

Orientador: Werther Brunow de Carvalho.

Descritores: 1.Pediatria 2.Tomografia computadorizada 3.Sedação
consciente/efeitos adversos 4.Administração intranasal 5.Midazolam

USP/FM/DBD-021/13

"So don't you sit upon the shoreline

And say you're satisfied

Choose to chance the rapids

And dare to dance the tide"

(Garth Brooks)

DEDICATÓRIA

Ao meu amado filho Henrique, razão da minha vida e do meu esforço... à minha esposa Francine, meus pais Eduardo e Sueli e meu irmão João Victor... sem vocês, absolutamente nada seria possível. Se hoje cheguei até aqui, devo tudo àqueles que me ensinaram o que significa, em toda sua essência, o verbo “amar”. Muito obrigado por sempre estarem ao meu lado! Eu sempre estarei do lado de vocês.

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Werther Brunow de Carvalho, meu orientador, por toda confiança, estímulo e incentivo profissionais, sem os quais minha carreira acadêmica jamais seria possível. Meu eterno muito obrigado por todas as portas que me foram abertas graças ao senhor.

Ao Professor Alfredo Elias Gílio, pelo auxílio e revisão do texto, e pelo incentivo para a realização da pesquisa.

À Dra. Keira P. Mason, especialista de raro quilate em anestesia e analgesia pediátricas, por todo suporte, auxílio e pela mentoria da realização deste trabalho.

À maravilhosa equipe médica do Pronto Socorro Infantil do Hospital Universitário da USP, particularmente aos meus amigos Drs. Sérgio Horita, Cassiano, Mateus, Gil, Denise Lellis e Rafael Yanes... sem a ajuda de vocês, a coleta de dados seria impossível e este trabalho, inviável. Meu muito obrigado pela paciência.

Ao meu grande amigo Rafael Brait, pelo companheirismo, cumplicidade e amizade em todos estes anos, meu muito obrigado.

À todas enfermeiras e técnicas de enfermagem do nosso Hospital, pelo auxílio na monitoração das crianças, administração dos medicamentos

e logística no encaminhamento para tomografia, meus sinceros agradecimentos.

Aos fantásticos técnicos/as em Radiologia do Hospital Universitário da USP, principalmente ao Robson, Matielli, Sônia e Angelita... sem a paciência de vocês, nenhuma sedação ou sucesso seriam possíveis.

À Rosângela, pelo inestimável auxílio na formatação desta tese.

Ao Nivaldo, companheiro de muitos anos, pela impressão e por dar vida a este texto.

Ao farmacêutico Gustavo e ao sr. Douglas, do setor de compras do Hospital Universitário, por viabilizarem tecnicamente os entraves burocráticos do estudo.

Aos pacientes e responsáveis, os únicos reais objetivos deste estudo.

E, principalmente, a Deus, por ter tanto a agradecer.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptadas do *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e documentação, 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de abreviaturas

Resumo

Abstract

1. Introdução	2
1.1. Utilização da Via Intranasal para Administração de Medicamentos.	4
1.2. Perfil Farmacocinético do Midazolam Intranasal	6
1.3. Estudos sobre a Utilização do Midazolam Intranasal	12
2. Objetivos	21
2.1. Objetivo Principal	21
2.2. Objetivos Secundários	21
3. Pacientes e Métodos	23
3.1. Local do Estudo	23
3.2. Delineamento da Pesquisa	23
3.3. Critérios de Inclusão	23
3.4. Critérios de Exclusão	24
3.5. Cálculo Amostral	25
3.6. Metodologia do Estudo	26
3.7. Análise Estatística	31
3.8. Aspectos Éticos	32
4. Resultados	34
5. Discussão	42
5.1. Tempo para Sedação e Dose Utilizada	42
5.2. Tempo para Recuperação	44
5.3. Registro dos Eventos Adversos	44
5.4. Considerações Finais	46
5.5. Limitações do Estudo	48
6. Conclusões	51
7. Referências Bibliográficas	53

Anexos

Lista de Figuras

Figura 1. Representação esquemática do mecanismo de ação dos benzodiazepínicos.....	7
Figura 2. Correlação linear entre idade e tempo para sedação.....	37
Figura 3. Correlação linear entre idade e tempo para recuperação.....	37

Lista de Tabelas

Tabela 1. Estudos publicados de 2008 a 2012 sobre a utilização do midazolam intranasal em diversos contextos clínicos pediátricos.....	14
Tabela 2. Classificação funcional da Sociedade Americana de Anestesiologia.....	27
Tabela 3. Escala de Sedação de Ramsay.....	27
Tabela 4. Escala de Aldrette e Kroulik modificada.....	28
Tabela 5. Definições de eventos adversos de acordo com a Sociedade Mundial de Anestesia Intravenosa.....	29
Tabela 6. Formulário de análise de qualidade do estudo radiológico.....	30
Tabela 7. Características gerais da população estudada.....	34
Tabela 8. Dados referentes à sedação e eventos adversos.....	36

Lista de Abreviaturas, Siglas e Símbolos

DZP – diazepam

GABA – ácido gamaaminobutírico

IN – intranasal

IV – intravenoso

MAD – *mucosal atomizer device*

MDZ – midazolam

mg/kg – miligramas por quilograma de peso

mg/mL – miligramas por mililitro

min – minutos

N – tamanho amostral

NO₂ – óxido nitroso

NS – não significativo

P – nível de significância ou probabilidade do achado ser devido ao
acaso

PA – pressão arterial

SaO₂ – saturação de pulso de oxigênio

Resumo

Mekitarian Filho E. Utilização do midazolam intranasal como sedativo para tomografia em crianças [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

Objetivos: Avaliar a segurança e a eficácia do midazolam intranasal (MIN) para sedação para tomografia em crianças, bem como a qualidade dos estudos radiológicos obtidos com esta técnica. **Material e métodos:** Entre dezembro de 2011 e julho de 2012, este estudo prospectivo avaliou o MIN como sedativo para crianças submetidas à tomografia sem acesso venoso. Após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa e consentimento dos responsáveis, 0,4 mg/kg de MIN foi administrado, sendo feita dose adicional de 0,1 mg/kg se o nível de sedação avaliado pela Escala de Sedação de Ramsay não fosse atingida após 15 minutos da primeira dose. Os desfechos relacionados à sedação incluíram tempo para sedação e para atingir os critérios de alta; parâmetros fisiológicos como oximetria de pulso e frequência cardíaca foram registrados a cada cinco minutos até a alta. A qualidade dos exames tomográficos foi avaliada quanto à presença de artefatos de imagem e movimento. **Resultados:** 60 eventos de sedação foram realizados em 58 pacientes. A idade média foi de 15,5 meses, sendo 90,9% dos exames tomográficos de crânio. O tempo médio para sedação foi de 15,2 minutos (5-40) e o tempo médio para atingir os critérios de alta foi de 74,7 minutos. Eventos adversos foram observados em 5 crianças (8,4%),

incluindo reação paradoxal (3), tempo de recuperação prolongado (1) e vômitos (1). Apenas 4 pacientes (6,7%) não foram adequadamente sedados com MIN. Imagens consideradas excelentes, sem artefatos, foram obtidas em 56 (93,3%) sedações. Não houve eventos como bradicardia, hipoxemia ou hipotensão. **Conclusões:** O midazolam intranasal, administrado via atomizador nasal, é um método simples e não-invasivo para sedação segura, eficaz e previsível para crianças na obtenção de estudos tomográficos de qualidade.

Descritores: Pediatria, Tomografia computadorizada, Sedação Consciente/ Efeitos adversos, Administração intranasal, Midazolam.

Abstract

Mekitarian Filho E. *Utilization of aerosolized intranasal midazolam as a single sedative for pediatric tomographic studies* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina; Universidade de São Paulo; 2013.

Objective: To evaluate the safety, efficacy and image quality of sedation with aerosolized intranasal midazolam for pediatric CT studies. Materials and

Methods: Between December 2011 to May 2012, this prospective study evaluated aerosolized intranasal (AIN) midazolam as a sedative for CT of children without intravenous access. After IRB approval and parental consent, 0,4 mg/kg of AIN midazolam was administered, and repeated with 0.1 mg/kg if adequate sedation evaluated by Ramsay Sedation Scale not achieved in 15 minutes after the first dose. Sedation outcome variables which included time to achieve sedation, to meet discharge criteria and physiological vital signs of pulse oximetry and heart rate, were recorded every five minutes until discharge. The quality of CT images was reviewed and graded for presence of motion and imaging artifacts, **Results:** 60

sedation encounters were performed in 58 children. Mean age was 15.5 months, and 90.9% of CT scans were brain scans. Mean time to sedation was 15.2 minutes (range 5-40) and mean time to achieve discharge criteria was 74.7 minutes. Adverse events were recorded in 5 children (8.4%) that underwent sedation - paradoxical reaction (3), prolonged recovery time (1) and vomiting (1). Only 4 patients (6.7%) failed to sedate. Excellent CT

imaging, with no artifacts, were obtained in 56 (93.3%) of sedation encounters. No adverse events like bradycardia, hypoxia or hypotension were documented. **Conclusions:** The aerosolized route of administration of midazolam is a simple and noninvasive approach for predictable, effective and safe sedation of children for quality CT imaging studies.

Descriptors: Pediatrics, Computerized Tomography, Conscious Sedation/ Adverse Effects, Intranasal administration, Midazolam.

1. INTRODUÇÃO

1. Introdução

A realização de procedimentos invasivos com fins diagnósticos em pediatria é parte da rotina de um serviço de urgências e emergências. A maioria destes procedimentos é dolorosa e incômoda tanto para a criança quanto para seus familiares, e impossíveis de serem realizadas sem imobilização do paciente. Deste modo, a sedação para procedimentos é fundamental para o êxito dos mesmos. A sedação para procedimentos pode ser definida como o uso de sedativos, analgésicos ou drogas dissociativas para ansiólise, analgesia, sedação e controle motor durante procedimentos dolorosos ou desconfortáveis^{1,2}.

Milhares de crianças recebem sedação para procedimentos diagnósticos e terapêuticos, e a tendência deste número é de aumento progressivo³. Crianças apresentam maiores riscos para eventos adversos relacionados à sedação quando comparados a adultos por diversos motivos, como por exemplo a necessidade de graus mais profundos de sedação, a grande quantidade de procedimentos para os quais a criança requer sedação, e as diferenças anatômicas e fisiológicas que tornam a criança mais vulnerável à hipoxemia do que adultos^{4,5}. Tendo em vista estes riscos, é essencial que a equipe envolvida na administração da sedação esteja treinada suficientemente para prevenir e tratar tais possíveis eventos adversos.

O crescente aumento na demanda dos serviços de emergência pediátricos e, conseqüentemente, na realização de procedimentos que requerem sedação, tornou impossível a cobertura universal de anesthesiologistas em tais procedimentos. Como resultado disso, uma grande variedade de drogas, técnicas de sedação e diferentes graus de efetividade e efeitos adversos à sedação, como irritabilidade e falha de sedação são descritas⁶. Sendo assim, tornou-se imperativo o treinamento de especialistas, principalmente pediatras, no manejo destas condições afim de aumentar a segurança e a eficácia da sedação para crianças, passando este treinamento pela adesão a protocolos específicos de sedação com doses seguras e estudadas de fármacos, pelo reconhecimento de situações de risco e monitoração (como acesso ao histórico médico prévio e manejo de aparelhos como monitor cardíaco, oxímetro de pulso e fontes de oxigênio suplementar) e pelo aprendizado no manejo dos eventos adversos, como adequada manipulação de vias aéreas^{7,8}.

Exames radiológicos requerem, na maioria das vezes, imobilidade completa do paciente. Em crianças, adultos e adolescentes neurologicamente comprometidos, a sedação é necessária para a obtenção de imagens de qualidade. Historicamente, existe uma limitação neste sentido referente às poucas opções eficazes de sedativos, sendo os mais comumente utilizados o hidrato de cloral, midazolam e, recentemente, a dexmedetomidina⁹. O ideal é a obtenção de imagens radiológicas de qualidade com um sedativo de efeito previsível, com rápido início de ação e recuperação, bem como com um perfil seguro e eficaz. As vias oral, retal e

intravenosa tem sido as mais utilizadas na aplicação da sedação; entretanto, com limitações – as vias oral e retal podem ser imprevisíveis na absorção e eficácia das drogas, e a via intravenosa requer acesso venoso que pode ser traumático e gerador de mais ansiedade para a criança. Como hoje os exames tomográficos são feitos rapidamente, graças à tecnologia dos aparelhos, o tempo de recuperação da maioria dos sedativos tende a ser prolongado, cerca de 80-90 minutos para barbitúricos e hipnóticos¹⁰. Este período prolongado de recuperação limitou o uso de sedativos em algumas instituições, reforçando a necessidade de protocolos específicos para sedação para procedimentos radiológicos. O sedativo considerado ideal deve promover rápida e previsível sedação, com segurança e rápido período até que haja condições clínicas para a alta.

1.1.Utilização da Via Intranasal para Administração de Medicamentos

Nos últimos anos, é crescente o interesse por vias alternativas para administração de drogas. A via intranasal, com absorção transmucosa, pode mostrar vantagens como a facilidade de administração, rápido início de ação e tempo de recuperação. Com a não utilização do trato gastrointestinal e ausência do metabolismo hepático de primeira passagem, cujas transformações podem reduzir de maneira significativa a biodisponibilidade

da droga, a via também pode ser utilizada em pacientes com náuseas e vômitos com dificuldades na aceitação oral de medicações^{11,12}.

Drogas administradas pela via nasal diretamente na mucosa, através de uma seringa, tem o inconveniente de poder causar deglutição ao invés da absorção puramente pela mucosa nasal, o que pode contribuir para a redução da magnitude dos efeitos do fármaco. Há aproximadamente cinco anos, foi desenvolvido um dispositivo para atomização na mucosa nasal (mucosal atomizer device – MAD – Wolfe-Tory Medical, St. Louis), com o objetivo de reduzir à pequenas partículas o volume administrado e minimizar a deglutição, no intuito de tornar máxima sua biodisponibilidade, e para fornecer a medicação tópica diretamente nas cavidades sinonasais¹³. Estudos prévios mostram que drogas administradas via MAD são distribuídas nos seios maxilares e cavidades etmoidais, além do recesso frontal em pacientes após cirurgia endoscópica dos seios da face, como determinado por exame endoscópico¹⁴. O atomizador de mucosa nasal permite a liberação de partículas com diâmetro de até 30 micrômetros, pequenas demais para serem aspiradas mas não grandes o suficiente para serem deglutidas, permitindo portanto penetração mais rápida no sistema nervoso central¹⁵.

A mucosa nasal é dotada de rica rede vascular e numerosos microvilos, promovendo rápida e eficiente absorção e perfil farmacocinético mais vantajoso quando comparado a outras vias não-invasivas de administração¹⁶.

1.2. Perfil Farmacocinético do Midazolam Intranasal

O midazolam é um sedativo pertencente à classe dos benzodiazepínicos, e possui propriedades relaxantes, anticonvulsivantes, hipnóticas, sedativas e amnésticas. Seu mecanismo de ação, semelhantemente a outras drogas da mesma classe, é baseado na potencialização do efeito do ácido gamaminobutírico (GABA) através da sensibilização de seus receptores na membrana neuronal pós-sináptica, permitindo o influxo de íons cloreto pelo neurônio pós-sináptico, alterando seu potencial de membrana e, finalmente, inibindo a condução do estímulo nervoso, conforme ilustra a Figura 1¹⁷.

Figura 1. Representação esquemática do mecanismo de ação dos benzodiazepínicos. O midazolam (representado em curva vermelha) liga-se aos receptores pós-sinápticos de GABA, facilitando o influxo de cloreto e inibindo o estímulo nervoso.

O midazolam se distingue dos demais benzodiazepínicos por conta de seu anel imidazólico. A solução aquosa da ampola, conservada em ácido clorídrico, precisa de pH menor que 4 para manter o anel imidazólico aberto com consequente solubilidade em água e estabilidade na solução aquosa. Quando administrado e exposto ao pH fisiológico da mucosa nasal (em torno de 7,4), o anel imidazólico fecha, tornando a droga lipofílica e permitindo rápida absorção e passagem pela barreira hematoencefálica^{18,19}.

Para melhor compreensão do desempenho do midazolam, quando administrado por via intranasal, é fundamental a descrição de princípios

farmacocinéticos que regem a maior parte dos estudos realizados, principalmente em voluntários adultos saudáveis, e que são a base para a recomendação da utilização da droga, levando em consideração conceitos farmacocinéticos cruciais como dose ideal, biodisponibilidade, tempo de meia-vida ($t_{1/2}$) e tempo para atingir concentração plasmática máxima ($t_{máx}$).

A farmacocinética estuda a interação entre o organismo e a droga administrada, lidando com a absorção, distribuição e eliminação de drogas, além de avaliar o comportamento de agentes exógenos tóxicos e de substâncias ativas endógenas²⁰. Uma hipótese fundamental da farmacocinética é que existe uma relação entre o efeito farmacológico ou tóxico de uma droga e a concentração da droga, acessível em algum compartimento corpóreo, como o sangue^{21,22}. A compreensão adequada dos aspectos farmacocinéticos do midazolam inclui a avaliação de quatro parâmetros fundamentais:

- **Claramento (clearance)** – é a habilidade do organismo em eliminar a droga, usualmente expressa em volume por unidade de tempo. A eliminação de determinado fármaco ocorre como resultante de reações químicas primariamente no fígado e nos rins; entretanto, outros tecidos podem participar de tais reações, como saliva, suor e vilosidades intestinais.
- **Volume de distribuição** – refere-se à quantidade da droga no organismo em relação à concentração da droga no

sangue ou plasma, dependendo de qual fluido foi utilizada a medição. Este conceito é importante para a determinação de doses de ataque dos fármacos – para drogas com alto tempo de meia-vida (ver adiante), é longo o tempo para que se atinja um estado de equilíbrio, sendo necessária dose inicial maior para que ocorra rápido aumento em sua concentração plasmática afim de se atingir tal estado de equilíbrio.

- **Tempo de meia-vida** – é o tempo necessário para que ocorra redução da concentração da droga no organismo a 50%. Apesar de ser um indicativo pobre de eliminação de uma droga, o tempo de meia-vida fornece importante indicação do tempo necessário para que se atinja o estado de equilíbrio supracitado (por exemplo, quatro meias-vidas para que atinja aproximadamente 94% do estado de equilíbrio), sobre o tempo para a droga ser eliminada do organismo e é um meio de se estimar de maneira adequada a posologia de determinada droga.
- **Biodisponibilidade** – é definida como a fração não metabolizada de determinado fármaco que é absorvida intacta e atinge seu sítio de ação. Para a administração intravenosa da droga, a biodisponibilidade é definida como a unidade, ou 100%. Quando se utilizam outras vias de administração, tal fração é menor do que a unidade. A biodisponibilidade sofre influência do sítio de administração e

dos efeitos das membranas biológicas sobre o princípio ativo do fármaco.

Diversos estudos, incluindo publicações recentes, refletem o interesse em se conhecer o perfil farmacocinético do midazolam intranasal, tendo em vista a praticidade de seu uso e sua aplicabilidade em diversos cenários clínicos.

Veldhorst-Janssen (2011) e colaboradores²³ estudaram a tolerabilidade e o perfil farmacocinético do midazolam intranasal em adultos voluntários saudáveis. Os sete adultos que completaram o estudo receberam, em momentos diferentes (e após um período de “washout” mínimo de cinco dias), 2,5 mg de midazolam intravenoso e 5 mg de midazolam intranasal. Amostras de sangue foram obtidas a partir da inserção de um cateter venoso à admissão e em 3, 5, 15, 20, 40, 60, 90, 120, 180 e 240 minutos após a administração do fármaco. A biodisponibilidade média do midazolam intranasal foi de 82,4% ($\pm 38,2$), o tempo para concentração máxima foi de 43,8 minutos ($\pm 18,8$) e o tempo de meia-vida médio foi de 116,6 minutos ($\pm 24,5$) contra $138,6 \pm 11,5$ minutos na formulação intravenosa. Os indivíduos que receberam a formulação nasal reportaram sonolência (85,7%) e visão borrada e tontura (14,3%).

Hardmeier e colaboradores (2012)²⁴ analisaram ambos perfis farmacocinético e farmacodinâmico do midazolam intranasal em 12 indivíduos adultos voluntários submetidos à eletroencefalografia. Os resultados obtidos mostraram dados semelhantes quanto à biodisponibilidade da droga, quando comparados aos estudos anteriores –

76 a 81%, com tempo de meia-vida próximo a 3 horas, nas duas dosagens estudadas para a formulação nasal (3 mg e 6 mg). Foram anotados, também, os efeitos colaterais reportados pelos participantes do estudo – espirros (3), irritação local (11), rinorreia, tosse e lacrimejamento (1 cada). Em média, o tempo para o início de alterações nas ondas beta eletroencefalográficas foi de 5,5 minutos (3 mg) a 6,9 minutos (6 mg).

Quatro mulheres voluntárias foram submetidas a estudo comparativo entre o diazepam intravenoso e intranasal com o midazolam, nas mesmas formulações, sendo sempre doses de 5 mg²⁵. O tempo para concentração máxima e a meia-vida do midazolam intranasal foram, respectivamente, de 21,6 minutos e 3 horas. A meia-vida do diazepam intravenoso chegou a 59 horas, através de seu metabólito ativo, o desmetildiazepam, o que na prática inviabiliza a utilização do mesmo para sedação curta para procedimentos no ambiente de emergência.

Em relação à biodisponibilidade, o estudo de Wermeling e colaboradores (2009)²⁶, realizado em 18 adultos voluntários que receberam 2,5 mg de midazolam intranasal e 2,5 e 5,0 mg intravenoso, em momentos diferentes e com intervalo de uma semana, mostrou os resultados mais baixos no que se refere a esta variável farmacocinética. Os tempos para concentração máxima foram obtidos em 10 minutos, em ambas dosagens, com tempo de meia-vida ao redor de 4 horas e biodisponibilidade de 59,4 a 60,7%; entretanto, com altos desvios-padrão (30,5 e 23%, respectivamente).

Um dos problemas mais importantes na administração do midazolam intranasal é a diluição da droga (5 mg/mL), o que inviabiliza a

instilação de altas dosagens por conta da consequente diluição e do metabolismo hepático de primeira passagem (hidroxilação); estima-se que o volume máximo que pode ser absorvido pelas narinas sem deglutição seja tão baixo quanto 0,1 mL²⁷. Haschke e colaboradores (2010)²⁸ formularam solução contendo ciclodextrina, com a propriedade de diminuir a diluição até 30 mg/mL, e administraram a oito adultos voluntários, obtendo assim biodisponibilidade média de 76% e concentrações máximas semelhantes às obtidas com a diluição convencional, abrindo espaço para a possibilidade de maiores volumes serem utilizados nas narinas sem prejuízo de sua absorção.

1.3. Estudos sobre a Utilização do Midazolam Intranasal

É extensa a lista de indicações do midazolam intranasal em ambiente de emergência pediátrica, incluindo tratamento de crises convulsivas e sedação para os mais diversos procedimentos, como punção venosa, aplicação intramuscular, ecocardiograma, redução de fraturas, suturas e exames radiológicos.

Pesquisa epidemiológica realizada no Reino Unido em 205 departamentos de emergência²⁹ demonstrou que 57,5% dos entrevistados utilizavam medicação intranasal, predominantemente diamorfina (107 departamentos). O midazolam intranasal foi descrito como utilizado em

apenas 13 departamentos, predominantemente associado a atomizadores de mucosa nasal com a ressalva feita à dor no momento da aplicação.

Não houve especificação no presente trabalho sobre indicações ou doses mais frequentemente utilizadas.

Um questionário realizado com 75 médicos na Austrália³⁰ demonstrou as tendências da utilização do midazolam para procedimentos em crianças. Neste trabalho, 68 médicos utilizavam a droga (91%) nas vias intravenosa (81%), oral (73%), intranasal (41%) e intramuscular (9%). As indicações mais comuns do midazolam, independentemente da via, foram suturas (66%) e punção lombar (56%), sendo que 26% dos que responderam utilizavam midazolam e o opioide fentanil concomitantemente. A dose média prescrita de midazolam intranasal foi de 0,5 mg/kg, e houve tendência a menos monitoração nesta via – quatro médicos admitiram não utilizar monitoração em sedação com a droga intranasal.

O primeiro estudo realizado com midazolam intranasal em crianças foi publicado em 1988 por Wilton e colaboradores³¹, que randomizaram 45 crianças no período pré-operatório para receberem solução salina ou midazolam em duas doses (0,2 ou 0,3 mg/kg) por via intranasal, com idade média de 38 meses. O tempo médio para recuperação na sala pós-anestésica foi de 66 minutos, similar no grupo controle, sendo alta a incidência observada de eventos adversos de baixa gravidade, como dor à aplicação e vômitos, em um total de 17% dos pacientes do grupo intervenção.

Após esta publicação, o interesse pelo fármaco é crescente, como demonstram as pesquisas bibliográficas. Um rápido levantamento no PubMed, nos últimos cinco anos, com os termos intranasal[All Fields] AND ("midazolam"[MeSH Terms] OR "midazolam"[All Fields]) AND ("child"[MeSH Terms] OR "child"[All Fields] OR "children"[All Fields]) retornou 36 trabalhos. Excluídos editoriais, cartas ao editor e trabalhos sem relação com o tema de pesquisa, os mesmos foram distribuídos tematicamente da seguinte maneira – 11 ensaios clínicos, 7 estudos de coorte prospectivos, 1 estudo de coorte retrospectivo e um estudo tipo case-crossover.

Abaixo, a Tabela 1 mostra uma síntese dos principais estudos recuperados nos últimos cinco anos a respeito da utilização do midazolam intranasal, bem como suas principais características e eventos adversos.

Tabela 1 - Estudos publicados de 2008 a 2012 sobre a utilização do midazolam intranasal em diversos contextos clínicos pediátricos

Autor	N	Dose	Desenho	Finalidade	Resultados	Eventos adversos
Javadzadeh, 2012³²	60	0,2 mg/kg	Ensaio clínico não- randomizado comparando MDZ IN e DZP IV (0,3 mg/kg)	Tratamento agudo de crises convulsivas	Menor tempo para controle das crises no grupo MDZ contando tempo para acesso IV (3,16 min. vs. 6,42 min.), $p<0,001$	Não houve
Fallah, 2012³³	60	0,2 mg/kg	Ensaio clínico randomizado comparando MDZ IN e hidrato de cloral (100 mg/kg)	Sedação para tomografia	Maior sucesso de sedação no grupo hidrato (76%) contra midazolam (40%)	Não houve
Thakker, 2012³⁴	50	0,2 mg/kg	Ensaio clínico randomizado comparando MDZ IN e DZP IV (0,3 mg/kg)	Tratamento agudo de crises convulsivas	Tempo para início do tratamento menor no grupo MDZ (3,37 min. vs. 13,14 min.); tempo para controle de crise menor no grupo MDZ (6,6 vs. 17,1 min.)	Não houve
Jahromi, 2012³⁵	120	0,2 mg/kg	Ensaio clínico comparando cetamina e MDZ IN	Medicação pré-operatória	MDZ foi mais eficaz que a cetamina em reduzir a ansiedade pré-operatória	Não avaliados

Continua....

Tabela 1 - Estudos publicados de 2008 a 2012 sobre a utilização do midazolam intranasal em diversos contextos clínicos pediátricos – Continuação

Autor	N	Dose	Desenho	Finalidade	Resultados	Eventos adversos
Ozen, 2012³⁶	240	0,2 mg/kg	Ensaio clínico comparando MDZ IN com oral e NO ₂	Pré-tratamento dentário	Maior sucesso de sedação no grupo do midazolam IN (87%)	Não descritos de maneira específica para MDZ IN
Kawanda, 2012³⁷	52	0,5 mg/kg	Coorte prospectivo, não controlado	Sedação para procedimentos	Menos choro, gritos e maior facilidade em realizar o procedimento no grupo sedado, comparando a crianças que não receberam	Dor e irritabilidade à aplicação – 34%
Baldwa, 2012³⁸	60	0,2 e 0,3 mg/kg	Case crossover, comparando 2 doses de MDZ IN	Medicação pré-operatória	70% das crianças que receberam 0,3 mg/kg estavam sedadas em 10 minutos, contra 40% com 0,2 mg/kg. Indução e separação melhores com 0,3 mg/kg	Rinorreia – 60% Congestão conjuntival – 42% Sialorreia – 30%
Akin, 2012³⁹	90	0,2 mg/kg	Ensaio clínico comparando MDZ IN e dexmedetomidina IN	Pré-operatório de adenoamigdalectomia	Indução com máscara mais fácil no grupo midazolam (82,2% vs. 60%), p = 0,01	Laringoespasmo - 11% Náusea e vômitos - 15,5%
Bahetwar, 2011⁴⁰	45	0,3 mg/kg	Ensaio clínico randomizado comparando MDZ IN, cetamina IN e MDZ+cetamina IN	Procedimentos dentários	Melhor sedação com cetamina (sucesso 89%) contra midazolam (sucesso 69%), p = 0,01	Não houve
Klein, 2011⁴¹	169	0,3 mg/kg	Ensaio clínico randomizado comparando MDZ IN, oral e bucal (com atomizador)	Preparo para suturas	Menor tempo de início de sedação e maior satisfação no grupo intranasal Menor tolerabilidade no grupo IN	Vômito - 1 paciente
Calligaris, 2011⁴²	40	0,58 mg/kg (média)	Coorte prospectivo com formulação 10 mg/mL	Sedação para procedimentos	65% - para realização de suturas Tempo médio para sedação - 12 min. Tempo médio para recuperação - 94 min.	Recuperação prolongada – 1 paciente
Wood, 2011⁴³	114	0,25 mg/kg	Coorte prospectivo com formulação 40 mg/mL	Procedimentos dentários	91% - sucesso de sedação	Dessaturação transitória – 1 paciente
Chiaretti, 2011⁴⁴	46	0,5 mg/kg	Coorte prospectivo com pré-tratamento com lidocaína	Sedação para procedimentos	Tempo médio para sedação - 23,1 min. Profundidade na escala de Ramsay - 1	Não houve
Heard, 2010⁴⁵	102	0,7 mg/kg	Ensaio clínico não randomizado com 4 grupos - MDZ IN, MDZ oral, MDZ+sufentanil IN e fentanil transmucoso	Procedimentos dentários	Início de sedação - 17 minutos, menor no MDZ IN; recuperação 26 minutos, menor no MDZ IN	Dessaturação leve – 1 paciente; dor à administração – 7 pacientes

Continua....

Tabela 1 - Estudos publicados de 2008 a 2012 sobre a utilização do midazolam intranasal em diversos contextos clínicos pediátricos – Continuação

Autor	N	Dose	Desenho	Finalidade	Resultados	Eventos adversos
Holsti, 2010⁴⁵	358	0,2 mg/kg	Ensaio clínico não randomizado comparando MDZ IN com DZP retal (0,3-0,5 mg/kg)	Tratamento agudo de crises convulsivas	Tempo 1,3 minuto menor para cessar crise com MDZ IN (NS), mesmo tempo para recuperação	Não avaliados
Johnson, 2010⁴⁶	31	0,3 mg/kg	Ensaio clínico não randomizado comparando MDZ oral com IN	Procedimentos dentários	Tempo médio de recuperação – 5 minutos, semelhante ao oral Idade média alta (57 meses)	Dessaturação (mais de 5% do basal) - 2 pacientes
Wood, 2010⁴⁷	100	0,2 mg/kg	Coorte prospectivo não-controlado	Procedimentos dentários	Sucesso de sedação - 96% Mediana de idade - 7 anos Óxido nitroso nos que falharam	50% - irritabilidade e dor à aplicação
Lazol, 2009⁴⁸	100	0,2-0,5 mg/kg	Coorte prospectivo	Ecocardiogramas	80% - sucesso de sedação 24% necessitaram de doses adicionais	Agitação e choro após medicação - 14% (paradoxal?)
Lane, 2008¹	205	0,4 mg/kg (média)	Coorte retrospectivo	Sedação para procedimentos	89% dos procedimentos – suturas 11 (5,4%) - necessitaram sedativos adicionais	Não houve
Mazaheri, 2008⁴⁹	30	0,5 mg/kg	Coorte prospectivo	Procedimentos dentários	Sedação adequada e facilidade em completar os procedimentos em todos os casos	Não avaliados

O ensaio clínico, recentemente publicado por Fallah e colaboradores (2012)³³, tentou responder uma questão muito pertinente na prática clínica, sobre qual sedativo mais eficaz para exames tomográficos em crianças na ausência de acesso venoso, comparando hidrato de cloral com midazolam intranasal. Este trabalho randomizou 60 crianças em dois grupos – hidrato de cloral 100 mg/kg e midazolam 0,2 mg/kg, sendo a taxa de sucesso no primeiro grupo de 76,7% contra 40% do segundo grupo; eventos adversos foram relatados em 10% e 3,3% dos grupos

respectivamente, sendo os principais responsáveis vômitos e agitação transitória com o benzodiazepínico. Vale a citação do trabalho pela pergunta da pesquisa; entretanto, uma série de ressalvas se fazem necessárias – a ausência de explicação do cálculo amostral, a randomização sujeita a vieses e as doses utilizadas, muito diferentes das rotineiramente empregadas para ambos sedativos, o que justifica as diferenças encontradas relacionadas às taxas de sucesso de sedação.

Klein e colaboradores (2011)⁴¹ estudaram os efeitos do midazolam no contexto da realização de suturas em um ensaio clínico randomizado, comparando os efeitos do midazolam intranasal (0,3 mg/kg), oral (0,5 mg/kg) e bucal (também com atomizador, 0,3 mg/kg). A tolerabilidade ao fármaco foi maior no grupo que recebeu por via bucal, sendo a nasal a mais eficaz em promover sedação em menor tempo e com maior satisfação dos pais e parentes, que gostariam deste modo de sedação no futuro.

Calligaris e colaboradores (2011)⁴² testaram fórmula mais concentrada de midazolam (10 mg/mL) em 40 crianças submetidas a procedimentos de emergência, com dose média de 0,58 mg/kg, sendo que 65% realizaram a sedação para suturas. O tempo médio para início da sedação foi de 12 minutos, com um tempo de recuperação de 94 minutos. Apenas um paciente necessitou de tempo prolongado de recuperação (acima de 2 horas). As fórmulas mais concentradas permitem instilação de menores volumes nas narinas, minimizando a deglutição do fármaco, conforme anteriormente exposto.

Chiaretti e colaboradores (2011)⁴⁴ adicionaram um puff de lidocaína spray (10 mg/puff) antes da administração de midazolam intranasal para realização de diversos procedimentos, incluindo suturas, ecocardiogramas e tomografias. O tempo médio para sedação foi de 6,9 minutos, e o tempo médio para recuperação da sedação foi de 29 minutos. Neste trabalho, de acordo com as escalas de dor utilizadas, não houve reação de dor após a administração da droga em nenhuma criança, bem como não foram necessários sedativos adicionais nem eventos adversos significativos, como bradicardia, hipotensão ou hipoxemia. Este estudo pode ajudar a preencher uma lacuna existente referente à manifestação de dor associada ao pH ácido da solução do fármaco.

De maneira retrospectiva, Lane e colaboradores (2008)¹ estudaram 205 crianças que receberam, em média, 0,4 mg/kg de midazolam intranasal para realização, principalmente, de suturas (89%). Apenas 5,4% dos pacientes necessitaram de sedação adicional. A idade média dos pacientes foi de 31 meses. Vale ressaltar que a profundidade de sedação esperada para um procedimento simples é diferente da requerida por um exame de imagem, bem como a idade média próxima dos 3 anos também requer, usualmente, menores doses de sedativos pela maior cooperação da criança.

De acordo com o exposto, verifica-se que o midazolam intranasal é uma droga utilizada em diversos contextos clínicos, com um perfil de segurança e eficácia aparentemente bons, quando analisamos os resultados publicados. Entretanto, existe uma lacuna grande quanto à sua utilização no contexto da sedação para exames de imagem, sendo que até o momento

não há nenhum estudo prospectivo que avalie a utilização do midazolam em aerossol, pela via nasal, para sedação para tomografia em crianças. Do mesmo modo, os relatos de eventos adversos são desiguais e carecem de uma ferramenta específica que uniformize suas classificações. A dose ideal da droga também não é conhecida, variando amplamente nos diversos estudos listados.

Deste modo, o presente trabalho justifica-se em responder as questões acima formuladas, avaliando o desempenho do midazolam intranasal para sedação para tomografia em crianças, com ênfase em segurança e eficácia.

2. OBJETIVOS

2. Objetivos

2.1. Objetivo Principal

Avaliar o desempenho do midazolam intranasal, em aerosol, como sedativo para crianças do departamento de emergência submetidas à tomografias, com ênfase nos aspectos de segurança e eficácia.

2.2. Objetivos Secundários

- Criar subsídios para a obtenção de dados referentes à sedação com este fármaco, com fins de futuros ensaios clínicos e estudos comparativos.
- Conhecer com mais profundidade as indicações e resultados de exames tomográficos solicitados no Pronto Socorro, para fins epidemiológicos.
- Avaliar a qualidade dos estudos tomográficos obtidos com a sedação proposta

3. PACIENTES E MÉTODOS

3. Pacientes e Métodos

3.1. Local do Estudo

O estudo foi realizado no Pronto Socorro Infantil do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo.

3.2. Delineamento da Pesquisa

Trata-se de estudo de coorte prospectivo, não controlado, que avaliou a evolução de pacientes sedados com midazolam intranasal para a realização de tomografias no ambiente supracitado.

3.3. Critérios de Inclusão

De dezembro de 2011 a junho de 2012, todas as crianças atendidas no Pronto Socorro Infantil com indicação de exames tomográficos foram incluídas no estudo, de acordo com os seguintes critérios:

- Idade entre um mês completo e 60 meses incompletos – o limite máximo inclui pacientes com idade na qual sedação, na maioria

das vezes, não é necessária para a realização do estudo de imagem e, por conta do peso, poderiam resultar em altas dosagens de midazolam nasal excedendo a capacidade de absorção da mucosa nasal

- Peso abaixo de 25 kg, de acordo com a justificativa acima
- Pacientes que toleram posição supina sem sintomas de refluxo gastroesofágico, vômitos ou aspiração
- Ausência de necessidade de acesso venoso e/ou contraste para a realização do estudo tomográfico

3.4. Critérios de Exclusão

- Suspeita de fratura de base de crânio ao exame físico (exemplos – equimose periorbitária, fístula liquórica), pela impossibilidade de utilização da via nasal para administração de medicamentos
- Epistaxe ativa
- História prévia de alergia e/ou reação paradoxal a benzodiazepínicos
- Trauma de crânio moderado ou grave, definido pela pontuação na Escala de Coma de Glasgow à admissão menor ou igual a 12

3.5. Cálculo Amostral

Para a realização do cálculo amostral, utilizou-se como desfecho primário a incidência de eventos adversos associados ao procedimento. Como demonstrado na Tabela 1, as definições e achados referentes a este desfecho são muito heterogêneos, impossibilitando um cálculo amostral fidedigno a partir de estudos prévios. Sendo assim, foi optada pela avaliação de eventos adversos através de um estudo piloto com os primeiros 20 pacientes e, a partir desta estimativa, um possível cálculo amostral.

Nestes primeiros 20 pacientes, três (15%) apresentaram eventos adversos, de acordo com a ferramenta de diagnóstico de eventos adversos a ser descrita posteriormente. Utilizando-se esta porcentagem, com poder de 80% e nível de significância $p = 0,05$, obtemos, através de teste T de Student para comparação de proporções:

- Para o teste T unicaudal, que admite que a incidência esperada de eventos adversos é apenas diferente da encontrada, com diferença de 10% entre eventos adversos encontrados e esperados, $n = 43$
- Para o teste T bicaudal, admitindo a possibilidade da incidência esperada ser maior ou menor da encontrada, e com a mesma proporção acima descrita, $n = 60$

3.6. Metodologia do Estudo

Durante o período citado, todas as crianças que se encaixavam nos critérios de inclusão, e cujas consultas ocorreram apenas no período da tarde ou em plantões nos quais a equipe treinada para a aplicação estava presente, foram incluídas de maneira sequencial. Consentimento informado foi obtido de pais ou responsáveis acerca das características do estudo.

Não foi exigido tempo mínimo de jejum para a realização da sedação, tendo em vista que os procedimentos eram, em sua maioria, de urgência e emergência. Cerca de 15 minutos antes do encaminhamento do paciente para a realização da tomografia, uma dose inicial de 0,4 mg/kg de midazolam, sem diluição (concentração 5 mg/mL), foi administrado pela via intranasal por uma enfermeira sob supervisão do médico pediatra assistente. Para uma aplicação mais efetiva, o paciente foi posicionado em decúbito dorsal horizontal ou sentado com a cabeça inclinada para trás. O midazolam intranasal foi administrado em seringa acoplada a um atomizador para mucosa nasal (MAD, Wolfe Tory Medical, Salt Lake City, Utah).

Antes da administração do sedativo, foram registrados parâmetros vitais basais incluindo frequência cardíaca, pressão arterial não-invasiva e pressão arterial média, frequência respiratória, saturação de pulso de oxigênio e temperatura, bem como classificação funcional da Sociedade Americana de Anestesiologia (Tabela 2). As frequências cardíaca e respiratória, bem como a saturação de oxigênio, foram obtidas a cada cinco minutos após a administração do midazolam, até que os critérios de alta

fossem obtidos. Após 15 minutos da aplicação do midazolam, a profundidade da sedação foi obtida através da escala de sedação de Ramsay (Tabela 3); para o encaminhamento da criança para a tomografia, um mínimo de 3 nesta escala era exigido. Uma segunda dose de midazolam, de 0,1 mg/kg, foi administrada caso a criança não estivesse em Ramsay 3 após 15 minutos da dose inicial. Após o término do exame tomográfico, os parâmetros de pressão arterial e Ramsay foram documentados até o momento de condição de alta, no qual o paciente atingia valores 9 ou 10 na escala de Aldrette modificada (Tabela 4). Foram documentados dados demográficos dos pacientes, além dos desfechos que incluíram tempo para início da sedação, tempo para condições clínicas de alta, duração do exame de imagem, tempo de jejum e tipo da última refeição, além dos eventos adversos. A identificação e definição dos eventos adversos seguiram o sistema de escore da Sociedade Mundial de Anestesia Intravenosa⁵⁰ (Tabela 5). As imagens tomográficas foram avaliadas por médico radiologista especializado, e receberam conceitos quanto à qualidade e presença de artefatos de imagem e movimento, de acordo com critérios previamente estabelecidos^{51,52} (Tabela 6).

Tabela 2 - Classificação funcional da Sociedade Americana de Anestesiologia⁵³.

Classificação ASA	Descrição
1	Paciente previamente hígido, sem doenças de base
2	Doença sistêmica leve, controlada
3	Doença sistêmica grave, limitante e mal controlada
4	Doença sistêmica grave, limitante e constante ameaçadora à vida
5	Paciente moribundo, cirurgia emergencial
6	Morte encefálica, em preparo para doação de órgãos

Tabela 3 - Escala de Sedação de Ramsay⁵⁴.

Nível de Alerta	Pontuação
Paciente ansioso e agitado	1
Paciente calmo, cooperativo e tranquilo	2
Paciente dorme, respondendo a comandos verbais	3
Paciente dorme, responde rapidamente a estímulo glabellar ou sonoro	4
Paciente dorme, responde lentamente a estímulo glabellar ou sonoro	5
Paciente dorme, sem resposta a estímulos	6

Tabela 4- Escala de Aldrette e Kroulik modificada⁵⁵.

Modalidade	Pontuação	Critério
Atividade	2	Move as quatro extremidades
	1	Move duas extremidades
	0	Sem movimentação ativa
Respiração	2	Respira e tosse normalmente
	1	Dispneia ou respiração irregular
	0	Apneia
Circulação	2	PA até 20% do inicial à admissão
	1	PA de 20 a 50% do valor inicial
	0	PA < 50% do valor inicial
Saturação	2	SaO ₂ > 92% em ar ambiente
	1	SaO ₂ > 90% com suplementação de oxigênio
	0	SaO ₂ < 90% com suplementação de oxigênio
Consciência	2	Desperto
	1	Dorme, acorda ao ser chamado
	0	Não responde

Tabela 5 - Definições de eventos adversos de acordo com a Sociedade Mundial de Anestesia Intravenosa⁵⁰.

Eventos adversos de risco mínimo

Náusea e vômitos
Rigidez muscular, mioclonias
Sialorreia
Reação paradoxal
Agitação durante período de recuperação
Tempo de recuperação prolongado (acima de 2 horas)

Eventos adversos de baixo risco

Dessaturação (75-90%) por menos de 60 segundos
Apneia de curta duração (menos de 60 segundos)
Obstrução de vias aéreas
Falha de sedação
Reação alérgica, excluindo anafilaxia
Bradicardia
Taquicardia
Hipotensão
Hipertensão
Convulsões

Eventos adversos sentinelas

Dessaturação abaixo de 75%, por qualquer período, ou até 90% por mais de 60 segundos
Apneia acima de 60 segundos
Choque
Parada cardíaca

Tabela 6 - Formulário de análise de qualidade do estudo radiológico

Qualidade da imagem
Excelente
Boa
Regular
Ruim
Artefato de movimento
Nenhum
Leve – artefato(s) não interferem na interpretação
Moderado – artefato(s) interferem de alguma maneira com o diagnóstico
Intenso – artefato(s) interferem seriamente com o diagnóstico, podendo tornar as imagens impossíveis de serem interpretadas
Artefato de imagem
Nenhum
Leve – artefato(s) não interferem na interpretação
Moderado – artefato(s) interferem de alguma maneira com o diagnóstico
Intenso – artefato(s) interferem seriamente com o diagnóstico, podendo tornar as imagens impossíveis de serem interpretadas

3.7. Análise Estatística

As características dos pacientes incluíram idade, peso, sexo, status funcional segundo a Sociedade Americana de Anestesiologia (ASA), tipo de tomografia solicitada, histórico médico pregresso e tempo de jejum. Variáveis referentes à sedação incluíram quantidades de primeira e, se necessária, segunda dose de midazolam, duração do exame de imagem, tempo para obtenção de sedação, recuperação e alta. Os desfechos relacionados à segurança incluíram a taxa de falha de sedação, tempo prolongado de recuperação, reações paradoxais, náuseas e vômitos, dentre outros.

Estatísticas descritivas foram geradas para todos os pacientes incluídos no estudo, sendo descritas média e desvio-padrão para variáveis contínuas e frequências relativas para variáveis categóricas. Testes T para duas amostras independentes ou testes exatos de Fisher foram usados para diferenciar médias e proporções entre pacientes sedados com sucesso e entre aqueles cuja sedação não foi eficaz. Modelos de regressão linear generalizada foram usados para testar a associação entre tempos de sedação e recuperação com idade. Não houve ajustes para análises múltiplas, tendo em vista que as análises eram primariamente descritivas em sua natureza. Valores de P abaixo de 0,05 foram considerados estatisticamente significativos. Todas as análises foram geradas através do programa estatístico SAS, versão 9.3.

3.8. Aspectos Éticos

O estudo, realizado em seres humanos menores de idade, somente foi iniciado após aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo. As doses utilizadas, bem como a finalidade do estudo e o tipo e adequação da monitoração pós-sedação foram previamente estabelecidos e utilizados em estudos anteriores. Foi elaborado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, contendo os principais eventos adversos esperados, lido e assinado pelos pais antes do procedimento.

4. RESULTADOS

4. Resultados

Características dos pacientes. 66 estudos tomográficos, em um total de 60 eventos de sedação realizados em 58 pacientes (61,4% do sexo masculino, 38,6% do sexo feminino) foram realizados, sendo 98,3% dos estudos caracterizados por tomografias de crânio. Dos 58 pacientes incluídos, 56 apresentaram diagnóstico clínico de traumatismo cranioencefálico leve, um com abaulamento de fontanela a esclarecer e um de mastoidite. A idade média dos pacientes foi de 15,5 meses ($\pm 10,3$; mediana – 11,5, variando de 1 a 40 meses) e o peso médio foi 10,3 kg ($\pm 2,6$; mediana – 9,8, variando de 4,6 a 18,4 kg). Os sintomas mais comuns e antecedentes pessoais relatados pelos responsáveis dos pacientes foram tosse (20%), coriza (18,3%), asma ou sibilância recorrente (8,3%) e refluxo gastroesofágico (3,3%); sintomas menos freqüentes incluíram vômitos, febre, sonolência, agitação e sangramentos. Históricos prévios de convulsão foram relatados em 1,7% dos pacientes. Leite materno, fórmula infantil e refeições completas foram os mais consumidos pelos pacientes antes do exame, 31,7%, 30% e 30% respectivamente. Em média, o tempo de jejum foi de 179,1 minutos ($\pm 97,9$; mediana – 163,1, variando de 15 a 525 minutos) (Tabela 7).

Tabela 7 - Características gerais da população estudada.

Pacientes (n=58)	Resultados
Idade (meses)	
Média (DP)	15,5 (10,3)
Mediana	11,5
Mínimo/Máximo	1,0 – 40,0
Peso (kg)	
Média (DP)	10,3 (2,6)
Mediana	9,8
Mínimo/Máximo	4,6 – 18,4
Sexo*	
F	36 (61,1%)
M	22 (38,6%)
ASA	
1	54 (90,0%)
2	6 (10,0%)
3	0 (0,0%)
4	0 (0,0%)
Tipo de tomografia*	
Crânio	60 (90,9%)
Face	3 (4,5%)
Órbita	2 (3%)
Mastoide	1 (1,5%)
Sintomas**	
Febre	6 (10,0%)
Sonolência	2 (3,3%)
Vômitos	7 (11,7%)
Ansiedade	2 (3,3%)
Sangramento	2 (3,3%)
Tosse	12 (20,0%)
Coriza	11 (18,3%)
Antecedentes pessoais**	
Convulsões	1 (1,7%)
DRGE	2 (3,3%)
Tumor cerebral	1 (1,7%)
Asma/sibilância recorrente	5 (8,3%)
Sangramento intracraniano	1 (1,7%)
Última refeição	
Leite materno	19 (31,7%)
Fórmula infantil	18 (30,0%)
Água ou líquidos claros	3 (5,0%)
Refeição leve	2 (3,3%)
Refeição completa	18 (30,0%)
Tempo desde última refeição (minutos)	60 179,1 (97,9) 163,1 15,0 – 525,0

n (%) registrado para variáveis categóricas. Para variáveis contínuas, n, média (desvio- padrão), mediana, valores mínimo e máximo foram registrados.

*58 pacientes fizeram parte do estudo, em um total de 66 tomografias.

**Pacientes podem reportar múltiplos sintomas.

Legenda – DP – desvio-padrão; DRGE – doença do refluxo gastroesofágico.

Variáveis relacionadas à sedação: Todos os pacientes receberam uma primeira dose de midazolam, e 15 pacientes (25%) precisaram de uma segunda dose. A média da primeira dose foi de 0,42 mg/kg ($\pm 0,03$; mediana 0,42, variando de 0,37 a 0,51 mg/kg) e da segunda dose, 0,11 mg/kg ($\pm 0,01$, variando de 0,1 a 0,14 mg/kg). O tempo médio para atingir sedação foi de 15,2 minutos ($\pm 9,4$; mediana 12 minutos, variando de 5 a 40). Para os pacientes que receberam apenas uma dose, o tempo médio para sedação foi de 11,2 minutos ($\pm 4,2$; mediana 11 minutos, variando de 5 a 28); para aqueles que necessitaram de duas doses, o tempo médio para sedação foi 28,4 minutos ($\pm 9,8$; mediana 30 minutos, variando de 8 a 40).

Eventos adversos. Falha de sedação foi observada em 4 pacientes (6,7%). Destes 4 pacientes, 3 falhas foram atribuídas à ocorrência de reação paradoxal ao benzodiazepínico. Demais eventos adversos observados incluíram tempo prolongado de recuperação (acima de 2 horas; 1,7%) e vômitos (1,7%) (Tabela 8).

Qualidade da imagem. As imagens obtidas foram classificadas como excelentes em 92,5% dos estudos. Em 5 (7,5%) dos estudos foram detectados artefatos de movimento e artefatos de imagem foram observados, de maneira leve, em 1 (1,5%) das tomografias.

Tabela 8. Dados referentes à sedação e eventos adversos.

Parâmetro	Resultados
Primeira dose (mg/kg)	
Média (DP)	0,42 (0,03)
Mediana	0,42
Mínimo/Máximo	0,37 – 0,51
Segunda dose (mg/kg) - n	15
Média (DP)	0,11 (0,01)
Mediana	0,11
Mínimo/Máximo	0,10 – 0,14
Tempo para sedação (min)	
Média (DP)	15,2 (9,4)
Mediana	12,0
Mínimo/Máximo	5,0 – 40,0
Duração da recuperação (min)	
Média (DP)	51,1 (25,3)
Mediana	44,5
Mínimo/Máximo	12,0 – 153,0
Tempo entre sedação e condições para alta (minutos) – n	53*
Média (DP)	74,7 (33,0)
Mediana	68,0
Mínimo/Máximo	0,0 – 234,0
Falha de sedação	
Sim	4 (6,7%)
Não	56 (93,3%)
Tempo de recuperação prolongada	1 (1,7%)
Reação paradoxal	3 (5,0%)
Vômitos	1 (1,7%)

n (%) registrado para variáveis categóricas. Para variáveis contínuas, n, média (desvio-padrão), mediana, valores mínimo e máximo foram registrados.

*7 pacientes não tem resultados apresentados por terem sido transferidos diretamente para avaliação neurocirúrgica após a tomografia, antes da recuperação.

Pacientes com idades maiores apresentaram uma tendência a requerer maiores tempos para sedação; entretanto, esta associação não foi estatisticamente significativa ($p=0,2417$, $r=0.15904$) (Figura 2). A tendência para recuperação da sedação mostrou que pacientes mais novos apresentaram maiores tempos para tal fato; entretanto, novamente sem relevância estatística ($p=0,3359$, $r= -0,13100$) (Figura 3).

Figura 2. Correlação linear entre idade e tempo para sedação.

Figura 3. Correlação linear entre idade e tempo para recuperação.

De particular interesse são as características dos pacientes que experimentaram falha de sedação. Três dos quatro pacientes que falharam eram do sexo masculino com idade média de 20,8 meses ($\pm 11,9$; mediana 21, variando de 9 a 32 meses), comparados aos pacientes adequadamente sedados, que tinham idade média de 15,1 meses ($\pm 10,1$; mediana 11, variando de 1 a 40 meses). Todos os pacientes com falha de sedação tinham classificação funcional ASA I e foram submetidos à tomografias de crânio por traumatismos cranioencefálicos. O peso médio dos pacientes com falha de sedação, quando comparados aos sedados, foi 10,8 kg ($\pm 3,1$; mediana 11,0, variando de 7,7 a 13,5) e 10,2 kg ($\pm 2,6$; mediana 9,8, variando de 4,6 a 18,4). O tempo médio desde a última refeição foi de 221 minutos ($\pm 111,9$; mediana 247 minutos, variando de 65 a 325) para pacientes com falha de sedação comparado a 176,1 minutos ($\pm 97,3$; mediana 158, variando de 15 a 525 minutos) ($p=0,3796$). Devido à baixa incidência de falha de sedação ($n=4$, 6,7%), houve baixo poder estatístico para detectar diferenças entre as características gerais dos pacientes que falharam na sedação comparativamente aos adequadamente sedados.

Resultados dos Exames Tomográficos

Dos 66 estudos tomográficos realizados, 10 (15,1%) mostraram lesões extra e intracranianas clinicamente significativas, sendo distribuídas da seguinte maneira – 8 (12,1%) fraturas cranianas, 1 (1,5%)

pneumoencéfalo e 1 (1,5%) hematoma extradural. Vale ressaltar que mais de uma lesão pode estar presente em um mesmo corte tomográfico.

5. DISCUSSÃO

5. Discussão

Até o presente momento, trata-se do primeiro estudo prospectivo avaliando a eficácia e a segurança da sedação com midazolam intranasal para a realização de tomografias em crianças. Apesar do fármaco ser utilizado por esta via há quase 25 anos, nunca havia sido estudado neste contexto. Com o aumento gradativo da solicitação de exames de imagem nos serviços de emergência, é de fundamental importância o estudo de métodos eficazes e seguros de sedação que garantam um exame de qualidade, associado à baixa morbidade decorrente do procedimento de sedação.

5.1. Tempo para Sedação e Dose Utilizada

Em nosso estudo, o tempo médio para sedação foi de 15 minutos, com variação de 5 a 40 minutos. Para pacientes sem acesso venoso, é um tempo aceitável para que a criança se encontre em condições clínicas de ser encaminhada à tomografia. Outra droga comumente utilizada no cenário da ausência de acesso venoso, o hidrato de cloral, possui tempo semelhante para início da sedação quando administrado pela via oral⁵⁶, com a desvantagem do gosto e do tempo de recuperação. Outro desafio foi o

estabelecimento da dose inicial adequada do midazolam intranasal. Conforme mostra a Tabela 1, as doses são heterogêneas, e presumivelmente as necessárias para imobilização destinada a um exame de imagem são maiores do que as necessárias para produzir ansiólise para um procedimento que não requer imobilização. Deste modo, a dose inicial escolhida foi de 0,4 mg/kg; entretanto, em 25% dos eventos de sedação, uma dose adicional foi necessária de 0,1 mg/kg para que o estudo fosse completado, estendendo o tempo para início da sedação. Este pode ser um problema, principalmente em departamentos de emergência com grande movimento, de modo que a dose inicial de 0,5 mg/kg, de acordo com os resultados demonstrados neste trabalho, parece dose segura e eficaz inicialmente, com pequena incidência de eventos adversos significativos. Dados obtidos por outros autores mostram taxas muito maiores de falha de sedação para procedimentos (como suturas, exceto exames de imagem) quando doses iniciais menores são empregadas – 60% com 0,2 mg/kg e 30% com 0,3 mg/kg³⁸; 60% de falha de sedação para tomografia com dose de 0,2 mg/kg³³.

Outro aspecto a ser comentado é a diferença entre tempo para início de sedação e o tempo para que a criança atingisse no mínimo escore 3 na escala de Ramsay, para ser encaminhada à tomografia – no presente estudo, este último foi documentado. Em estudos de outros autores, o tempo médio para início da sedação e realização de procedimentos (excetuando-se exames de imagem) variou de 12 a 23,1 Minutos^{42,44,45}.

5.2. Tempo para Recuperação

Uma das vantagens mais significativas do midazolam intranasal é relacionada ao tempo de recuperação, menor do que outros sedativos particularmente pela curta meia-vida da droga, inclusive quando administrada pela via nasal. O tempo médio para início da recuperação (ou início do despertar) foi de 51,1 minutos e para condições de alta, 74,7 minutos; ou seja, a maioria dos participantes do estudo tinham realizado, em pouco mais de uma hora, todo procedimento incluindo admissão, sedação, exame de imagem, alimentação se aplicável e alta. Este dado é de grande importância, caracterizando a versatilidade da droga para uso em ambiente de emergência.

5.3. Registro dos Eventos Adversos

Um dos grandes desafios, no cenário da sedação, é o registro adequado dos eventos adversos encontrados. A maioria dos estudos relata a ausência de eventos adversos, citando apenas os de maior gravidade, comuns aos benzodiazepínicos, como depressão cardiovascular e circulatória. Entretanto, ocorrências de menor gravidade são importantes de serem relatadas, e devem fazer parte da porcentagem descrita de eventos adversos para determinada droga.

A Sociedade Mundial de Anestesia Intravenosa conta, há aproximadamente 5 anos, com um sistema eletrônico de registro de eventos adversos relacionados à sedação, no intuito de conhecer, de maneira prospectiva, tais eventos e propiciar níveis mais profundos de conhecimento sobre os fármacos. Estes registros possibilitaram a uniformização dos dados referentes aos eventos adversos, e sua divisão em eventos de risco mínimo, baixo risco e eventos sentinela. Deste modo, existe uma tendência a se superestimar a incidência de eventos adversos associados à determinada droga, de acordo com a ocorrência de eventos de baixa importância; entretanto, é uma ferramenta precisa na construção, por exemplo, de um ensaio clínico cujo desfecho primário seja a incidência de eventos adversos.

Em nosso estudo, 4 pacientes apresentaram falha de sedação, sendo em 3 (5% do total de sedações) atribuídas à reação paradoxal ao benzodiazepínico. A reação paradoxal pode ser definida como a agitação, agressividade e movimentos tônicos de extremidades inesperadas após a administração da droga, e tende a ocorrer em 1 a 5% dos pacientes⁵⁷. As reações paradoxais foram descritas para muitos fármacos que interagem com os receptores GABA, incluindo barbitúricos, anestésicos inalatórios e etomidato. Há diferentes teorias sobre as causas das reações paradoxais, incluindo efeito colinérgico central sobre a secreção de serotonina, mas as reais causas ainda são desconhecidas. A maioria das reações é idiossincrásica, podendo haver espaço para aspectos genéticos, psíquicos e alcoolismo⁵⁸. A incidência encontrada de reações paradoxais foi semelhante

à descrita em estudos anteriores; entretanto, trata-se do primeiro registro de tal reação com a via intranasal do midazolam.

Os demais eventos adversos encontrados – vômito e recuperação prolongada – também são considerados de risco mínimo. Outro aspecto avaliado foi a reação de dor da criança após a administração do aerosol – neste estudo, 28 crianças (47%) apresentaram fácies de dor logo após o midazolam. A incidência de dor após aplicação é muito heterogênea de acordo com os estudos consultados, variando de 7 a 50%^{37,45, 47,48}. Entretanto, a avaliação da dor neste cenário é absolutamente inespecífica e a aplicação de escalas de dor adequadas à idade é problemática, pois muito encontram-se previamente agitadas à administração do fármaco ou agitam-se na hora do posicionamento para a instilação nasal.

Demais eventos adversos relatados em estudos prévios incluem vômitos, variando de 0,7 a 15,5%^{39,41} e recuperação prolongada, porém sem definição de tempo, em 5% dos casos⁴².

5.4. Considerações Finais

O midazolam intranasal, em doses dentro das propostas por este estudo, tem sido administrado como ansiolítico em cenários de medicação pré-anestésica⁵⁹. Doses de 0,3 mg/kg foram eficazes com este propósito em até 76% das crianças em 20 minutos após a administração³⁸. Em ambiente de pronto-socorro, a mesma dose intranasal aplicada em crianças

submetidas à suturas foi mais eficaz em produzir sedação quando comparada à outras vias de administração, como bucal e oral. A taxa de eventos adversos foi semelhante entre os três grupos; entretanto, a via intranasal causou maior irritação e agitação nas crianças, devido ao baixo pH da solução de midazolam, que contém como conservantes, entre outros, ácido clorídrico, mantendo o pH da solução, conforme anteriormente descrito, entre 2 e 3⁴¹. Doses de até 0,8 mg/kg foram descritas para procedimentos pediátricos com até 90% de sucesso, sem necessidade de uso adicional de sedativos¹. Por produzir, na maioria das crianças, níveis de sedação leve ou no máximo moderada, o midazolam intranasal pode ser mais útil no contexto da ansiólise quando comparado ao uso em procedimentos que requerem imobilização.

Como ansiolítico, o midazolam intranasal tem sido descrito há mais de vinte anos³¹. Entretanto, estes relatos antigos utilizaram a droga apenas na formulação de gotas. O uso da droga com atomizador já havia sido descrito como ansiolítico para adultos submetidos à ressonância magnética, mas nunca em crianças submetidas à tomografia^{60,61}.

Apesar do midazolam intranasal, em gotículas, ser associado a desconforto após administração, pelos motivos acima elencados, tal associação não foi feita com uso em aerossol^{62,63,64,65,66,67,68,69}. Vale a pena ainda ressaltar que doses como 0,2 mg/kg tem a vantagem de possibilitar amnésia anterógrada em crianças⁷⁰.

Este estudo introduz, de maneira prospectiva, o midazolam intranasal em aerossol como alternativa para a sedação pediátrica para

tomografia. Os achados tem importância particular nos dias atuais, tendo em vista o constante crescimento da demanda de consultas pediátricas em serviços de emergência e, conseqüentemente, da solicitação de exames de imagem⁷¹. Em nosso serviço, levantamento recente mostrou que, entre os anos de 2010 e 2011, cerca de 600 pedidos de tomografias de crânio foram gerados pelo Pronto Socorro Infantil em crianças menores de 3 anos, aquelas nas quais mais provavelmente seriam necessárias sedações para a realização dos exames.

Com rápido início de ação e tempo de recuperação, bem como na ausência de eventos adversos sérios, o midazolam intranasal com atomizador fornece uma alternativa que vem de encontro às crescentes necessidades de sedação. Outras vantagens para a via nasal incluem a ausência de necessidade para acesso venoso e de um anestesista para administração. Em locais com baixa disponibilidade de recursos e/ou acesso para outros sedativos, bem como de pessoal treinado, o midazolam intranasal é fonte previsível e segura para sedação^{37,38,40}.

5.5. Limitações do estudo

O presente estudo conta com algumas limitações. Como não há relatos prévios da administração de midazolam intranasal para sedação para tomografia, a dose adequada para que haja sedação adequada e imobilização é desconhecida. Estudos prévios utilizaram doses entre 0,4 e

0,5 mg/kg de midazolam intranasal como ansiolítico para realização de procedimentos; entretanto, doses para garantir imobilidade durante exame radiológico podem ser maiores.

Outro aspecto importante a ser avaliado é a ausência de um grupo controle no presente estudo, devido às dificuldades na obtenção de cálculo amostral adequado, fato este que torna difícil a avaliação do midazolam intranasal especificamente nos aspectos de segurança e eficácia. Como o desfecho principal utilizado foi a porcentagem de falhas de sedação, não seria possível a inclusão de um grupo controle de crianças não sedadas, pois as taxas de falha seriam evidentemente maiores no grupo controle e informações sobre segurança e eficácia não seriam obtidas com este cenário. Da mesma maneira, um ensaio clínico com outro sedativo encontraria dificuldades no âmbito do cálculo amostral, tendo em vista a falta de informações relativas a eventos adversos no caso do midazolam intranasal, conforme anteriormente explicitado. Considerando-se um grupo controle de crianças não sedadas, é lícito supor que seria alta a ocorrência de artefatos de movimento, o que demandaria novos exames tomográficos e consequentemente maior exposição à radiação e seus efeitos adversos.

Estudos subsequentes são necessários na determinação da dose ideal de midazolam intranasal para sedação para tomografia.

6. CONCLUSÕES

6. Conclusões

A via intranasal de administração do midazolam, associada a atomizador, é um método simples e não invasivo para sedação previsível, efetiva e segura de crianças submetidas à tomografia. Neste estudo, a ocorrência de eventos adversos foi rara e de baixa gravidade. Mais estudos são necessários para elucidar melhor o potencial desta droga como sedativo para outros estudos radiológicos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

7. Referências Bibliográficas

1. Lane RD, Schunk JE. Atomized intranasal midazolam use for minor procedures in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2008;24:300-3.
2. Leroy PLJM, Schipper DM, Knape HTA. Professional Skills and Competence for Safe and Effective Procedural Sedation in Children: Recommendations Based on a Systematic Review of the Literature. *Int J Pediatr* 2010; doi:10.1155/2010/934298.
3. Krauss B, Green SM. Procedural sedation and analgesia in children. *The Lancet* 2006;367:766-80.
4. Mason KP, Prescilla R, Fontaine PJ, Zurakowski D. Pediatric CT Sedation: Comparison of Dexmedetomidine and Pentobarbital. *Am J Roentgenol* 2011;196:W194-8.
5. Mason KP, Sanborn P, Zurakowski D, Karlan VE, Connor L, Fontaine PJ, Burrows PE. Superiority of pentobarbital versus chloral hydrate for sedation in infants during imaging. *Radiology* 2004;230:537-42.

6. Dogan-Duyar S, Willemse JL, Van Hee P, Duval EL, Neels H. Chloral hydrate intoxication in a 3-month-old child: avoidance of hemodialysis by an immediate determination of trichloroethanol. *Clin Biochem* 2010;43:328-30.
7. Haselkorn T, Whittemore AS, Udaltsova N, Friedman GD. Short-term chloral hydrate administration and cancer in humans. *Drug Saf.* 2006;29(1):67-77.
8. Zhang J, Grindstaff RD, Thai SF, Murray SA, Kohan M, Blackman CF. Chloral hydrate decreases gap junction communication in rat liver epithelial cells. *Cell Biol Toxicol.* 2011;27(3):207-16.
9. Mason KP. Sedation trends in the 21st century: the transition to dexmedetomidine for radiological imaging studies. *Paediatr Anaesth* 2010; 20 (3):265-272.
10. Taghon TA, Bryan YF, Kurth CD. Pediatric radiology sedation and anesthesia. *Int Anesthesiol Clin* 2006; 44(1):65-79.
11. Dale O, Hoffer C, Sheffels P, Kharasch ED. Disposition of nasal, intravenous, and oral methadone in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;72(5):536-45.

12. Dale O, Nilsen T, Loftsson T, Hjorth Tønnesen H, Klepstad P, Kaasa S, Holand T, Djupesland PG. Intranasal midazolam: a comparison of two delivery devices in human volunteers. *Pharm Pharmacol*. 2006;58(10):1311-8.
13. Kanowitz SJ, Batra PS, Citardi MJ. Topical budesonide via mucosal atomization device in refractory postoperative chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;139(1):131-6.
14. Cannady SB, Batra PS, Citardi MJ, Lanza DC. Comparison of delivery of topical medications to the paranasal sinuses via "vertex-to-floor" position and atomizer spray after FESS. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;133(5):735-40.
15. Holsti M, Dudley N, Schunk J, Adelgais K, Greenberg R, Olsen C, Healy A, Firth S, Filloux F. Intranasal midazolam vs rectal diazepam for the home treatment of acute seizures in pediatric patients with epilepsy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2010;164(8):747-53.
16. O'Regan ME, Brown JK, Clarke M. Nasal rather than rectal benzodiazepines in the management of acute childhood seizures? *Dev Med Child Neurol*. 1996;38(11):1037-45.

17. Ashton H. Guidelines for the rational use of benzodiazepines. When and what to use. *Drugs*. 1994;48(1):25-40.
18. Kendall JL, Reynolds M, Goldberg R. Intranasal midazolam in patients with status epilepticus. *Ann Emerg Med*. 1997;29(3):415-7.
19. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology*. 1985;62(3):310-24.
20. Benet LZ, Zia-Amirhosseini P. Basic principles of pharmacokinetics. *Toxicol Pathol*. 1995;23(2):115-23.
21. Benet LZ, Mitchell JR, Sheiner LB. Pharmacokinetics: The dynamics of drug absorption, distribution, and elimination. In: Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. AG Gilman, TW Rall, AS Nies, P Taylor (eds). Pergamon Press. New York. 1990, pp. 3-32.
22. Gibaldi M. Basic topics on pharmacokinetics. In: Gibaldi M and Perrier D. *Pharmacokinetics*, 2nd ed., Marcel Dekker, New York. 1982.
23. Veldhorst-Janssen NM, Fiddelers AA, van der Kuy PH, Theunissen HM, de Krom MC, Neef C, Marcus MA. Pharmacokinetics and tolerability of nasal versus intravenous midazolam in healthy Dutch volunteers: a single-dose,

randomized-sequence, open-label, 2-period crossover pilot study. *Clin Ther.* 2011;33(12):2022-8.

24. Hardmeier M, Zimmermann R, Rüegg S, Pflüger M, Deuster S, Suter K, Donzelli M, Drewe J, Krähenbühl S, Fuhr P, Haschke M. Intranasal midazolam: pharmacokinetics and pharmacodynamics assessed by quantitative EEG in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(5):856-62.
25. Ivaturi VD, Riss JR, Kriel RL, Cloyd JC. Pharmacokinetics and tolerability of intranasal diazepam and midazolam in healthy adult volunteers. *Acta Neurol Scand.* 2009;120(5):353-7.
26. Wermeling DP, Record KA, Archer SM, Rudy AC. A pharmacokinetic and pharmacodynamic study, in healthy volunteers, of a rapidly absorbed intranasal midazolam formulation. *Epilepsy Res.* 2009;83(2-3):124-32.
27. Romeo VD, de Meireles J, Sileno AP, Pimplaskar HK, Behl CR. Effects of physicochemical properties and other factors on systemic nasal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 1998;29:89–116.
28. Haschke M, Suter K, Hofmann S, Witschi R, Fröhlich J, Imanidis G, Drewe J, Briellmann TA, Dussy FE, Krähenbühl S, Surber C. Pharmacokinetics and

pharmacodynamics of nasally delivered midazolam. *Br J Clin Pharmacol*. 2010;69(6):607-16.

29. Hadley G, Maconochie I, Jackson A. A survey of intranasal medication use in the paediatric emergency setting in England and Wales. *Emerg Med J*. 2010;27(7):553-4.

30. Borland M, Esson A, Babl F, Krieser D. Procedural sedation in children in the emergency department: a PREDICT study. *Emerg Med Australas*. 2009;21(1):71-9.

31. Wilton NC, Leigh J, Rosen DR, Pandit UA. Preanesthetic sedation of preschool children using intranasal midazolam. *Anesthesiology*. 1988;69(6):972-5.

32. Javadzadeh M, Sheibani K, Hashemieh M, Saneifard H. Intranasal midazolam compared with intravenous diazepam in patients suffering from acute seizure: a randomized clinical trial. *Iran J Pediatr*. 2012;22(1):1-8.

33. Fallah R, Nakhaei MH, Behdad S, Moghaddam RN, Shamszadeh A. Oral Chloral Hydrate and Intranasal Midazolam for Sedation During Computerized Tomography. *Indian Pediatr*. 2012 Jul 5. doi:pii: S097475991200115.

34. Thakker A, Shanbag P. A randomized controlled trial of intranasal-midazolam versus intravenous-diazepam for acute childhood seizures. *J Neurol*. 2012 Sep 16. [Epub ahead of print]
35. Jahromi HSA, Valami HSM, Adeli N, Yazdi Z. Comparison of the effects of intranasal midazolam versus different doses of intranasal ketamine on reducing preoperative pediatric anxiety: a prospective randomized clinical trial. *J Anesth*. 2012 Jun 12. [Epub ahead of print]
36. Özen B, Malamed SF, Cetiner S, Özalp N, Özer L, Altun C. Outcomes of moderate sedation in paediatric dental patients. *Aust Dent J*. 2012;57(2):144-50.
37. Kawanda L, Capobianco I, Starc M, Felipe D, Zanon D, Barbi E, Munkela N, Rodrigues V, Malundo L, Not T. Sedation with intranasal midazolam of Angolan children undergoing invasive procedures. *Acta Paediatr*. 2012;101(7):e296-8.
38. Baldwa NM, Padvi AV, Dave NM, Garasia MB. Atomised intranasal midazolam spray as premedication in pediatric patients: comparison between two doses of 0.2 and 0.3 mg/kg. *J Anesth*. 2012;26(3):346-50.

39. Akin A, Bayram A, Esmoğlu A, Tosun Z, Aksu R, Altıntaş R, Boyacı A. Dexmedetomidine vs midazolam for premedication of pediatric patients undergoing anesthesia. *Paediatr Anaesth*. 2012;22(9):871-6.
40. Bahetwar SK, Pandey RK, Saksena AK, Chandra G. A comparative evaluation of intranasal midazolam, ketamine and their combination for sedation of young uncooperative pediatric dental patients: a triple blind randomized crossover trial. *J Clin Pediatr Dent*. 2011;35(4):415-20.
41. Klein EJ, Brown JC, Kobayashi A, Osincup D, Seidel K. A randomized clinical trial comparing oral, aerosolized intranasal, and aerosolized buccal midazolam. *Ann Emerg Med*. 2011;58(4):323-9.
42. Calligaris L, Davide Z, Alessandra M, De Bortoli R, Chiaretti A, Barbi E. Concentrated midazolam for intranasal administration: a pilot study. *Pediatr Emerg Care*. 2011;27(3):245-7.
43. Wood M. The safety and efficacy of intranasal midazolam sedation combined with inhalation sedation with nitrous oxide and oxygen in paediatric dental patients as an alternative to general anaesthesia. *SAAD Dig*. 2011;26:12-22.
44. Chiaretti A, Barone G, Rigante D, Ruggiero A, Pierri F, Barbi E, Barone G, Riccardi R. Intranasal lidocaine and midazolam for procedural sedation in children. *Arch Dis Child*. 2011;96(2):160-3.

45. Heard C, Smith J, Creighton P, Joshi P, Feldman D, Lerman J. A comparison of four sedation techniques for pediatric dental surgery. *Paediatr Anaesth*. 2010;20(10):924-30.
46. Johnson E, Briskie D, Majewski R, Edwards S, Reynolds P. The physiologic and behavioral effects of oral and intranasal midazolam in pediatric dental patients. *Pediatr Dent*. 2010;32(3):229-38.
47. Wood M. The safety and efficacy of intranasal midazolam sedation combined with inhalation sedation with nitrous oxide and oxygen in paediatric dental patients as an alternative to general anaesthesia. *SAAD Dig*. 2010;26:12-22.
48. Lazol JP, DeGross CG. Minimal sedation second dose strategy with intranasal midazolam in an outpatient pediatric echocardiographic setting. *J Am Soc Echocardiogr*. 2009;22(4):383-7.
49. Mazaheri R, Eshghi A, Bashardoost N, Kavyani N. Assessment of intranasal midazolam administration with a dose of 0.5 mg/kg in behavior management of uncooperative children. *J Clin Pediatr Dent*. 2008;32(2):95-9.
50. Mason KP, Green SM, Piacevoli Q. Adverse event reporting tool to standardize the reporting and tracking of adverse events during procedural sedation: a consensus document from the World SIVA International Sedation Task Force. *Br J Anaesth* 2012;108(1):13-20.

51. Schoepf UJ, Becker CR, Bruening RD, et al. Electrocardiographically gated thin-section CT of the lung. *Radiology* 1999; 212 (3):649-54.
52. Kelly DM, Hasegawa I, Borders R, Hatabu H, Boiselle PM. High-resolution CT using MDCT: comparison of degree of motion artifact between volumetric and axial methods. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182(3):757-9.
53. Côté CJ. Preoperative assessment preparation of the pediatric patient. *ASA Annual Refresher Courses Lectures*, 1997: 161.
54. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J* 1974; 2:656–9.
55. Aldrete JA, Kroulik D. A postanesthetic recovery score. *Anesth Analg* 1970;49:924–34.
56. Mason KP, Sanborn P, Zurakowski D, Karlan VE, Connor L, Fontaine PJ, Burrows PE. Superiority of pentobarbital versus chloral hydrate for sedation in infants during imaging. *Radiology* 2004;230:537-42.
57. Cabrera LS, Santana AS, Robaina PE, Palacios MS. Paradoxical reaction to midazolam reversed with flumazenil. *J Emerg Trauma Shock*. 2010; 3(3): 307.

58. Mancuso CE, Tanzi MG, Gabay M. Paradoxical reactions to benzodiazepines: literature review and treatment options. *Pharmacotherapy*. 2004;24:1177–85.
59. Davis PJ, Tome JA, McGowan FX, Jr., Cohen IT, Latta K, Felder H. Preanesthetic medication with intranasal midazolam for brief pediatric surgical procedures. Effect on recovery and hospital discharge times. *Anesthesiology* 1995;82(1):2-5.
60. Harcke HT, Grissom LE, Meister MA. Sedation in pediatric imaging using intranasal midazolam. *Pediatr Radiol* 1995; 25(5):341-3.
61. Tschirch FT, Gopfert K, Frohlich JM, Brunner G, Weishaupt D. Low-dose intranasal versus oral midazolam for routine body MRI of claustrophobic patients. *Eur Radiol* 2007; 17 (6):1403-10.
62. Fishbein M, Lugo RA, Woodland J, Lininger B, Linscheid T. Evaluation of intranasal midazolam in children undergoing esophagogastroduodenoscopy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25 (3):261-6.
63. Malinovsky JM, Populaire C, Cozian A, Lepage JY, Lejus C, Pinaud M. Premedication with midazolam in children. Effect of intranasal, rectal and oral routes on plasma midazolam concentrations. *Anaesthesia* 1995; 50 (4):351-4.

64. Kaufman E, Davidson E, Sheinkman Z, Magora F. Comparison between intranasal and intravenous midazolam sedation (with or without patient control) in a dental phobia clinic. *J Oral Maxillofac Surg* 1994; 52 (8):840-3; discussion 4.
65. Karl HW, Rosenberger JL, Larach MG, Ruffle JM. Transmucosal administration of midazolam for premedication of pediatric patients. Comparison of the nasal and sublingual routes. *Anesthesiology* 1993; 78 (5):885-91.
66. Yealy DM, Ellis JH, Hobbs GD, Moscati RM. Intranasal midazolam as a sedative for children during laceration repair. *Am J Emerg Med* 1992;10 (6):584-7.
67. Karl HW, Keifer AT, Rosenberger JL, Larach MG, Ruffle JM. Comparison of the safety and efficacy of intranasal midazolam or sufentanil for preinduction of anesthesia in pediatric patients. *Anesthesiology* 1992; 76(2):209-15.
68. Theroux MC, West DW, Corddry DH, et al. Efficacy of intranasal midazolam in facilitating suturing of lacerations in preschool children in the emergency department. *Pediatrics* 1993; 91 (3):624-7.

69. Connors K, Terndrup TE. Nasal versus oral midazolam for sedation of anxious children undergoing laceration repair. *Ann Emerg Med* 1994; 24 (6):1074-9.
70. Twersky RS, Hartung J, Berger BJ, McClain J, Beaton C. Midazolam enhances anterograde but not retrograde amnesia in pediatric patients. *Anesthesiology* 1993; 78 (1):51-5.
71. Wachtel RE, Dexter F, Dow AJ. Growth rates in pediatric diagnostic imaging and sedation. *Anesth Analg* 2009; 108 (5):1616-21.

ANEXOS

Anexo 1. Protocolo de coleta de dados.

ETIQUETA DO PACIENTE

I – Dados do Paciente

Nome _____

Registro _____

Data de Nascimento ____/____/____ Sexo ☐ M ☐ F

Peso _____

II – Anamnese e Dados do Paciente

Tipo de tomografia solicitada ☐ Crânio ☐ Tórax ☐ Abdome ☐ Membros superiores ☐ Membros inferiores ☐ Mastoide ou ossos temporais

Motivo da solicitação do exame

Se TCE, classificação: ☐ Leve ☐ Moderado ☐ Grave

Sintomas atuais (no momento da consulta) ☐ Febre ☐ Sonolência ☐ Vômitos ☐ Irritabilidade ☐ Sangramentos ☐ Tosse ☐ Coriza

Histórico médico prévio ☐ Convulsões ☐ Refluxo gastroesofágico ☐ Tumor cerebral ☐ Prematuridade ☐ Shunt ventriculoperitoneal ☐ Sangramento intracraniano ☐ Acidente vascular encefálico ☐ Tumor abdominal ☐ Laringomalácia ☐ Antecedente de irritabilidade ou reação paradoxal prévia com midazolam ☐ Asma ou sibilância recorrente

Outros (escrever detalhadamente)

Horário e data da última refeição - ____/____/____ ____:____

Qual refeição? ☐ Leite materno ☐ Fórmula láctea ☐ Água, sucos e líquidos claros sem resíduos ☐ Refeição leve ☐ Refeição completa

Procedimento emergencial? (exemplo – CT de crânio em paciente com TCE grave) ☐ Sim ☐ Não

Origem do Paciente ☐ Porta ☐ Retaguarda ☐ Sala de emergência

Classificação ASA ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6

ASA 1 – Paciente hígido e saudável.

ASA 2 – Paciente com doença sistêmica leve.

ASA 3 – Paciente com doença sistêmica grave.

ASA 4 – Paciente com doença sistêmica grave que é constante ameaça à vida.

ASA 5 – Paciente moribundo cuja única expectativa de vida é o procedimento (cirúrgico).

ASA 6 – Paciente com morte encefálica diagnosticada encaminhado à cirurgia para doação de órgãos.

III – Dados referentes à sedação

Primeira dose de midazolam utilizada (em mg/kg)

Horário EXATO da administração ____:____

Horário EXATO do início da sedação ____:____

Horário EXATO do início da tomografia ____:____

Horário EXATO do término da tomografia ____:____

IV – Coleta de sinais vitais

Horário EXATO (admissão e a cada 5 minutos após)	T0 (Admissão)					
Escala de Ramsay						
FR (mpm)						
FC (bpm)						
Saturação de oxigênio (AA)						
PAS (mmHg)						
PAD (mmHg)						
PAM (mmHg)						

Horário EXATO						
Escala de Ramsay						
FR (mpm)						
FC (bpm)						
Saturação de oxigênio (AA)						
PAS (mmHg)						
PAD (mmHg)						
PAM (mmHg)						

Horário EXATO						
Escala de Ramsay						
FR (mpm)						
FC (bpm)						
Saturação de oxigênio (AA)						
PAS (mmHg)						
PAD (mmHg)						
PAM (mmHg)						

Horário EXATO						
Escala de Ramsay						
FR (mpm)						
FC (bpm)						
Saturação de oxigênio (AA)						
PAS (mmHg)						
PAD (mmHg)						
PAM (mmHg)						

Instruções para preenchimento da Tabela

1. Fazer aferição da PA apenas na admissão, logo após a realização da tomografia e antes da alta.
2. Aferir a escala de sedação de Ramsay apenas na admissão e após a realização da tomografia, até a alta.

3. Escala de Ramsay

Ramsay 1 – Paciente ansioso, agitado, inconsolável.

Ramsay 2 – Paciente calmo, cooperativo, tranquilo.

Ramsay 3 – Paciente responde apenas a comandos.

Ramsay 4 – Paciente tem rápida resposta a estímulo glabellar ou chamado em voz alta.

Ramsay 5 – Paciente com lenta resposta a estímulo glabellar ou chamado em voz alta.

Ramsay 6 – Paciente sem resposta.

V – Após a sedação

Hora EXATA do início da recuperação da sedação (quando a criança começa a acordar) ____:____

Data e hora da alta hospitalar (se aplicável; anotar momento em que criança obteve condições clínicas de alta) - ____/____/____ ____:____

Após a administração, o paciente respondeu com choro, desconforto ou reclamação de dor? _____

Foi necessária dose adicional de midazolam? ☐ Sim ☐ Não

(realizar apenas mais 0,1 mg/kg, no máximo 15 minutos após dose inicial)

Foi necessária obtenção de acesso venoso para sedação adicional? ☐ Sim ☐ Não
Droga utilizada e dose (em mg/kg) _____

VI – Avaliação de Eventos Adversos Durante o Procedimento (VER CRITÉRIOS DE CLASSIFICAÇÃO ABAIXO)

1. Houve um ou mais eventos adversos associados ao procedimento de sedação? ☐ Não ☐ Sim (preencher abaixo)

2. Assinalar todos os eventos adversos que ocorreram durante a sedação.

- a) **Risco mínimo** - ☐ Vômitos/Náuseas ☐ Mioclonia ou rigidez muscular ☐ Sialorreia ☐ Reação paradoxal¹ ☐ Agitação durante recuperação² ☐ Recuperação prolongada³
- b) **Risco baixo** - ☐ Dessaturação (entre 75 a 90%) por menos de um minuto ☐ Apneia, rápida duração ☐ Obstrução de vias aéreas superiores ☐ Falha de sedação⁴ ☐ Alergia medicamentosa sem anafilaxia ☐ Bradicardia⁵ ☐ Taquicardia⁵ ☐ Hipotensão⁵ ☐ Hipertensão⁵ ☐ Convulsão ☐ Choque⁶

- c) **Eventos graves (sentinelas)** - ☐ Dessaturação grave (< 75% por qualquer período ou < 90% por mais de um minuto) ☐ Apneia acima de 60 segundos
☐ Choque ☐ PCR

3. Assinalar todos os procedimentos requeridos durante a sedação.

- a) **Mínimo risco** - Administração de: ☐ Antieméticos ☐ Anti-histamínicos
b) **Baixo risco** - ☐ Reposicionamento de vias aéreas ☐ Estímulo tátil ☐ Administração de oxigênio suplementar ou aumento da FiO₂
c) **Moderado risco** - ☐ VPP ☐ Máscara laríngea ☐ Guedel ☐ CPAP ☐ Administração de antídotos ☐ Expansão com solução salina ☐ Administração de anticonvulsivantes
d) **Eventos graves (sentinelas)** - ☐ RCP ☐ IOT ou administração de bloqueador neuromuscular ☐ Atropina para bradicardia vagal ☐ Adrenalina ou outro vasopressor

4. Assinalar o desfecho do procedimento.

- a) Risco mínimo - ☐ Sem eventos adversos
b) Risco baixo - ☐ Internação ou observação de longa duração, não planejados
c) Risco grave (sentinela) - ☐ Morte ☐ Déficit neurológico ☐ Broncoaspiração

5. Classificar a severidade dos eventos adversos encontrados (se aplicável):

- ☐ Se alguma opção de RISCO GRAVE (SENTINELA) checado, este é um evento adverso sentinela.
- ☐ Se a maioria das opções checadas for de RISCO MÉDIO, este é um evento adverso de médio risco.
- ☐ Se a maioria das opções checadas for de RISCO BAIXO, este é um evento adverso de baixo risco.

- ☐ Se a maioria das opções checadas for de RISCO MÍNIMO, este é um evento adverso de mínimo risco.

INSTRUÇÕES PARA O PREENCHIMENTO DA LISTA DE EVENTOS ADVERSOS

1. Reação paradoxal refere-se à agitação ou inquietação do paciente, não esperados, após a sedação.
2. Agitação durante a recuperação é definida como comportamento anormal do paciente durante a recuperação da sedação, que pode ocorrer com choro, agitação, delírios, disforia, alucinações ou pesadelos.
3. Recuperação prolongada é definida como o não retorno do paciente à condição mental de base após 2 horas da sedação.
4. Falha de sedação é definida como a não obtenção de condições de sedação adequadas para realizar o exame sem necessidade de contenção ou administração de novas drogas.
5. Alterações nos sinais vitais são definidas como mudança nos parâmetros em mais de 25% (para mais ou menos) em relação ao basal.
6. Choque refere-se à evidência clínica de má perfusão tecidual.

VII – Avaliação da Qualidade do Exame Radiológico

Qualidade da Imagem

- ☐ Excelente
- ☐ Boa
- ☐ Razoável
- ☐ Ruim

Artefatos relativos à movimentação do paciente

- ☐ Nenhum
- ☐ Leves – não comprometem a imagem
- ☐ Moderados – interferem de alguma maneira com o diagnóstico
- ☐ Intensos – interferem gravemente com o diagnóstico, podendo tornar o exame sem condições de interpretação

Artefatos relativos à imagem

- ☐ Nenhum
- ☐ Leves – não comprometem a imagem
- ☐ Moderados – interferem de alguma maneira com o diagnóstico
- ☐ Intensos – interferem gravemente com o diagnóstico, podendo tornar o exame sem condições de interpretação

Anexo 2. Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa – HU/USP.

São Paulo, 18 de novembro de 2011.

Ilmo(a). Sr(a).

Eduardo Mekitarian Filho

Divisão de Clínica Pediátrica do Hospital Universitário
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Projeto de Pesquisa** “Avaliação da segurança e eficácia do Midazolam Intranasal para sedação para tomografia em Pediatria” - **Pesquisador(a) responsável:** Eduardo Mekitarian Filho – **Co-Autor(es):** Cassiano Ricardo Garcia - **Registro CEP-HU/USP:** 1145/11 – **SISNEP CAAE:** 0033.0.198.000-11.

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária realizada no dia 18 de novembro de 2011, analisou o Projeto de Pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**, bem como o seu **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**.

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios anuais (parciais ou final, em função da duração da pesquisa), de acordo com a Resolução nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, inciso IX.2, letra “c”.

O primeiro relatório está previsto para 18 de novembro de 2012.

Atenciosamente,

Dr. Mauricio Seckler
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Universitário da USP

Anexo 3. Adendos do CEP – HU/USP com mudança de título do trabalho e referente à orientação e finalidade do trabalho.

São Paulo, 26 de maio de 2012.

Il^{mo(a)}. S^{r(a)}.

Dr. Eduardo Mekitarian Filho

Divisão de Clínica Pediátrica do Hospital Universitário
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Projeto de Pesquisa** “Avaliação da segurança e eficácia do Midazolam Intranasal para sedação para tomografia em Pediatria” - **Pesquisador(a) Responsável:** Dr. Eduardo Mekitarian Filho –**Equipe de Trabalho:** Dr. Cassiano Ricardo Garcia – **CEP-HU/USP:** 1145/11 – **Registro CAAE:** 0033.0.198.000-11.

Prezado Senhor

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária realizada no dia 18 de maio de 2012, APROVOU a solicitação feita por V.Sa., através do documento datado de 07 de maio de 2012, referente à alteração do título do estudo para “Utilização do Midazolam Intranasal como sedativo para tomografia em Pediatria”.

Atenciosamente,

A handwritten signature in blue ink, belonging to Dr. Mauricio Seckler.

Dr. Mauricio Seckler
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Universitário da Universidade de São Paulo

São Paulo, 26 de maio de 2012.

Il^{mo}(a). S^{ra}(a).

Dr. Eduardo Mekitarian Filho

Divisão de Clínica Pediátrica do Hospital Universitário
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

REFERENTE: **Projeto de Pesquisa** “Avaliação da segurança e eficácia do Midazolam Intranasal para sedação para tomografia em Pediatria” - **Pesquisador(a) Responsável:** Dr. Eduardo Mekitarian Filho –**Equipe de Trabalho:** Dr. Cassiano Ricardo Garcia – **CEP-HU/USP:** 1145/11 – **Registro CAAE:** 0033.0.198.000-11.

Prezado Senhor

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião ordinária realizada no dia 18 de maio de 2012, APROVOU a solicitação feita através do documento datado de 11 de maio de 2012, referente à alteração do Pesquisador Responsável pelo Projeto de Pesquisa supracitado para, Prof. Dr. Werther Brunow de Carvalho, passando V.Sa. a ser o Pesquisador Executante do estudo que terá como finalidade sua Tese de Doutorado.

Atenciosamente,

Dr. Mauricio Seckler
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Universitário da Universidade de São Paulo