

## Midazolam versus diazepam para tratamento de estado de mal epiléptico em emergência pediátrica

*Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in pediatric emergency*

Janete de Lourdes Portela<sup>1</sup>, Jefferson Pedro Piva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Enfermeira do Pronto Socorro Pediátrico do Hospital Universitário de Santa Maria. Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), bolsista do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

<sup>2</sup> Doutor em Medicina/Pediatria pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Professor do Curso de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança da PUCRS. Chefe Associado da Unidade de Tratamento Intensivo Pediátrico do Hospital São Lucas da PUCRS. Bolsista de Produtividade em Pesquisa do CNPq.

Estudo com suporte financeiro do CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico).

---

### RESUMO

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

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

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

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

**DESCRIPTORIOS:** EPILEPSIA/quimioterapia; ANTICONVULSIVANTES/administração & dosagem; MIDAZOLAM; DIAZEPAM; EMERGÊNCIAS; SERVIÇO HOSPITALAR DE EMERGÊNCIA; PEDIATRIA; CRIANÇA; PRÉ-ESCOLAR; LACTENTE.

### ABSTRACT

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

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

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

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

**KEY WORDS:** EPILEPSY/drug therapy; ANTICONVULSANTS/administration & dosage; MIDAZOLAM; DIAZEPAM; EMERGENCIES; EMERGENCY SERVICE, HOSPITAL; PEDIATRICS; CHILD; PRESCHOOL; INFANT.

---

Recebido: julho de 2011; aceito: outubro de 2011.

Endereço para correspondência/Corresponding Author:

JANETE DE LOURDES PORTELA  
Rua Machado de Assis, 231/303 – Bairro Dores  
97050450, Santa Maria, RS, Brasil  
Telefone: (55)9156-2268  
E-mail: jlp.sm@hotmail.com

## INTRODUÇÃO

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

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

## FONTES DE DADOS

Para seleção das referências, identificaram-se artigos baseados em evidências. Foram selecionados artigos de revisão, consensos e ensaios clínicos randomizados e controlados, publicados na última década, em português, inglês ou espanhol. As bases de dados utilizadas foram Google Acadêmico, LILACS, PubMed e SciELO e os descritores foram *status epilepticus*, *seizure*, *benzodiazepines*, *midazolam*, *diazepam* e *children*. Foram excluídos artigos que, além do MDZ e do DZP, comparavam outros benzodiazepínicos. Também foram excluídas referências às quais os autores não tiveram acesso em sua forma completa.

## DEFINIÇÃO DE ESTADO DE MAL EPILEPTICO

Não há um consenso na definição de EME. Alguns autores definem EME como uma emergência médica caracterizada por atividade convulsiva com duração maior de 30 minutos, ou repetidas crises sem recupe-

ração da consciência entre elas.<sup>6,14,15,23,26-29</sup> Outros autores<sup>2,5,11,30,31</sup> têm proposto períodos menores de tempo para caracterizar EME, baseados no fato de que a maioria das crises cede espontaneamente nos primeiros 5 a 10 minutos. Esperar os 30 minutos para medicar aumentaria os riscos de farmacoresistência,<sup>12</sup> com probabilidade de sequelas para a criança.<sup>32</sup>

## INCIDÊNCIA

Dados precisos sobre a incidência do EME em crianças são difíceis de ser obtidos; dentre esses, percebe-se que os índices são variados. Acredita-se que a variabilidade seja devida às diferenças metodológicas empregadas nas pesquisas. O primeiro estudo populacional sobre EME, realizado nos Estados Unidos da América<sup>33</sup> revelou incidência de cerca de 50 episódios de EME/100.000 habitantes/ano, com um pico no primeiro ano de vida e outro na faixa etária acima de 60 anos. A projeção desses números para a população brasileira sugere a ocorrência em torno de 90.000 casos de EME por ano.<sup>15</sup>

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

## MORTALIDADE

A mortalidade por EME em crianças varia de 1 a 2,5%, dependendo da população envolvida, da etiologia e causa desencadeante da crise.<sup>3,6,7</sup> A idade menor e as doenças de maior gravidade (p. ex. meningite), têm uma associação maior com mortalidade. Os casos de EME secundários a anóxia, trauma, infecção do sistema nervoso central ou distúrbio metabólico grave apresentam as maiores taxas de mortalidade. Por outro lado, a duração da crise tem impacto na mortalidade por EME quando desencadeia complicações respiratórias, metabólicas ou cardiovasculares.<sup>3,7,29,34-37</sup>

## FISIOPATOLOGIA

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

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

O EME generalizado provoca várias alterações sistêmicas e metabólicas.<sup>41</sup> A primeira fase (primeiros 20 a 30 minutos) caracteriza-se por alterações sistêmicas devidas à liberação maciça de catecolaminas. Durante a crise convulsiva, o consumo de oxigênio e de glicose é maior no tecido cerebral.<sup>42,43</sup> Ocorrem sudorese, hipertermia, salivação excessiva, vômito, taquicardia, hipertensão e hiperglicemia.<sup>11,12,31</sup> Inicialmente, os mecanismos fisiológicos são suficientes para compensar o distúrbio, pelo aumento do fluxo cerebral.<sup>40</sup> Dessa forma, crises curtas não resultam em dano cerebral ou sistêmico.

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

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

## **ESTABILIZAÇÃO DO PACIENTE EM EMERGÊNCIA**

A estabilização do paciente com EME é uma prioridade, como em qualquer outra emergência. Fazem parte dos cuidados para abordar uma criança com crise convulsiva atentar para a função cardiorrespiratória (vias aéreas, respiração, circulação) e para as possíveis complicações do EME ou da sua

terapêutica, como hipotensão, arritmias e depressão respiratória. Entre as medidas a serem tomadas estão verificar a permeabilidade das vias aéreas (aspirando-as se necessário) e fornecer oxigênio por cateter nasal ou máscara; avaliar a necessidade de intubação; posicionar a criança para evitar aspiração; instalar monitor cardíaco para identificar arritmias; controlar saturação de oxigênio; verificar glicemia capilar; verificar os sinais vitais; e administrar medicamentos. Do ponto de vista prático, o tratamento medicamentoso é feito geralmente após 5 a 10 minutos de atividade convulsiva.<sup>32</sup>

## **TRATAMENTO DO ESTADO DE MAL EPILÉPTICO**

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

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

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

### **Diazepam endovenoso**

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

outro, o DZP EV foi mais efetivo, porém o estudo não levou em conta o tempo necessário para obter acesso venoso<sup>51</sup> (Quadro 1).

O DZP EV pode ser administrado na dose 0,2 a 0,5 mg/kg/dose, a uma velocidade máxima de 1 mg/kg/min, pelo risco de hipotensão e depressão respiratória.<sup>14,25</sup> Sendo necessário, repetir a dose a cada 10 a 15 min (máximo 10 mg). Tem início de ação em 1 a 3 minutos, meia vida de 60 a 120 minutos<sup>20</sup> e efeito anticonvulsivante que dura 15 a 30 minutos<sup>7,25,28,30</sup> (Quadro 2). Não se recomenda a diluição do DZP, pois instabiliza a solução e causa precipitação dos sais. Não é recomendado seu uso no período neonatal, por competir com a bilirrubina na ligação com a albumina, podendo assim predispor à encefalopatia bilirrubínica.<sup>11,52</sup>

## Diazepam retal

A solução de DZP para uso parenteral pode ser rapidamente absorvida quando administrada por via retal. Entretanto, a quantidade absorvida dependerá da concentração do fármaco e do tempo e extensão de contato do mesmo com a mucosa retal. Alguns autores recomendam DZP retal para crianças com mais de um mês, na dose 0,3-0,5 mg/kg, sem diluição, com uso de uma sonda nasogástrica fina, introduzida via retal (5-10 cm).<sup>14,52</sup> DZP retal tem sido usado há anos em emergência convulsiva, principalmente para atendimento ambulatorial e pré-hospitalar. A absorção por essa via, porém, é errática. Existem também problemas pessoais e sociais envolvidos na administração por via retal que a torna inadequada,

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

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

DZP = diazepam; MDZ = midazolam; EV = endovenoso; IM = intramuscular.

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

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

especialmente em crianças e em adolescentes, apesar de ser amplamente difundida.<sup>24,27,44,53-55</sup> Há preocupações crescentes entre as pessoas que administram DZP retal quanto ao risco de ser alegado abuso sexual, portanto, são necessárias alternativas. Nas escolas, as experiências são desconfortáveis, e, no domicílio, os familiares preferem a administração do MDZ bucal.<sup>53</sup>

### Midazolam

O MDZ é classicamente utilizado como sedativo indutor do sono e cada vez mais preconizado no controle de crises convulsivas. Tem vantagens de maior hidrossolubilidade, permitindo ser aplicado EV, IM, nasal e bucal. O MDZ oferece uma boa alternativa para pacientes com crises prolongadas fora do ambiente hospitalar e para insucesso de punção venosa, ou como primeira opção em emergência. A mesma solução comercial do MDZ para uso endovenoso pode ser aplicada pelas vias IM, nasal e bucal.

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

### Midazolam intramuscular

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

Alguns autores<sup>21</sup> referem que, em medidas de tempo de controle de crises, o MDZ IM foi mais efetivo (97,22 segundos) que o DZP sem acesso EV (250,35 segundos) e o DZP EV (119,4 segundos). O tempo entre a admissão da criança e a cessação da crise mostra que o MDZ IM é mais efetivo (7.8 minutos), quando comparado com o DZP EV (11.2 minutos).<sup>19</sup> Outros autores compararam MDZ não EV e DZP EV no tratamento do EME, e concluíram que o MDZ, por qualquer via, foi superior ao DZP<sup>2</sup> (Quadro 1).

### Midazolam bucal

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

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

### Midazolam nasal

Considerando que a narina é altamente vascularizada, a administração de MDZ nasal promoveria uma rápida absorção. É uma via de administração prática para emergência ou pré-hospitalar, com início de ação em curto tempo. Pode ser administrado na dose de 0,2-0,5 mg/kg/dose (dose máxima 10 mg), com início de ação de 5 a 11<sup>52,60</sup> minutos e meia vida de 30 a 60 minutos<sup>52</sup> (Quadro 2). O medicamento pode ser instilado com uma seringa de insulina, metade da dose em cada narina. Pode ser difícil a administração, devido à presença de movimentos da cabeça durante a crise, e ser ineficaz na presença de secreções nasais abundantes. Parte da medicação administrada por via nasal pode ser deglutida ou eliminada através do reflexo de espirro, diminuindo a biodisponibilidade da droga. Para garantir melhor absorção, é importante realizar aspiração de vias aéreas superiores antes de administrar o MDZ nasal. O paciente, após acordar, pode referir ardência, irritação e desconforto nasal.<sup>52</sup> MDZ nasal é uma forma mais simples, segura e eficaz de tratamento precoce para convulsões prolongadas, que pode ser administrada, após treinamento e prescrição médica, pelos pais em ambiente pré-hospitalar,<sup>59</sup> quando comparada ao DZP retal.<sup>44,54,55</sup> MDZ nasal é tão ou mais eficaz quanto o DZP EV,<sup>50,51,61</sup> ou não tem diferença com o DZP-EV<sup>1</sup> (Quadro 1).

## EFEITOS COLATERAIS DO DIAZEPAM E DO MIDAZOLAM

Os principais efeitos colaterais do DZP e do MDZ são sedação, hipotensão arterial e depressão

respiratória.<sup>15,37</sup> O risco de depressão respiratória aumenta com administração de doses cumulativas de benzodiazepínicos.<sup>44,46</sup> Embora raras, a hipotensão e a depressão respiratória são preocupações que podem ser controladas com um antagonista específico dos benzodiazepínicos, o flumazenil, comercializado no Brasil com o nome de Lanexat® (Hoffmann-La Roche Ltd./Cenexi, Fontenay, França).<sup>52</sup> Recomenda-se que a administração dos benzodiazepínicos seja lenta, a fim de diminuir os riscos acima citados.<sup>37</sup>

## CONCLUSÕES

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

## REFERÊNCIAS

1. Appleton R, Macleod S, Martland T. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(3):CD001905.
2. McMullan J, Sasson C, Pancioli A, et al. Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Acad Emerg Med*. 2010;17:575-82.
3. Chin RF, Neville BG, Peckham C, et al. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *Lancet*. 2006;368:222-9.
4. Eriksson K, Metsaranta P, Huhtala H, et al. Treatment delay and the risk of prolonged status epilepticus. *Neurology*. 2005;65:1316-8.
5. Lowenstein DH, Bleck T, Macdonald RL. It's time to revise the definition of status epilepticus. *Epilepsia*. 1999;40:120-2.
6. Dooley JM. Status epilepticus in children. *Neurosciences*. 2008;13:3-10.
7. Knake S, Hamer HM, Rosenow F. Status epilepticus: a critical review. *Epilepsy Behav*. 2009;15:10-4.
8. Pellock JM. Overview: definitions and classifications of seizure emergencies. *J Child Neurol*. 2007;22:9s-13s.
9. Kalviainen R. Status epilepticus treatment guidelines. *Epilepsia*. 2007;48:99-102.
10. Zawadzki L, Stafstrom CE. Status epilepticus treatment and outcome in children: what might the future hold? *Semin Pediatr Neurol*. 2010;17:201-5.
11. Casella EB, Mangia CM. Management of acute seizure episodes and status epilepticus in children. *J Pediatr (Rio J)*. 1999;75:197-206.
12. Carrilho I, Monteiro JP. Tratamento do estado de mal epilético em idade pediátrica. *Acta Pediatr Port*. 2007;38:163-8.
13. Stasiukyniene V, Pilvinis V, Reingardiene D, et al. Epileptic seizures in critically ill patients. *Medicina (B Aires)*. 2009;45:501-7.
14. Arget F, Antoniuk SA, Bruck I, et al. Tratamento do estado de mal epileptico em pediatria - revisao e proposta de protocolo. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2005;11:183-8.
15. Garzon E. Estado de mal epilético. *J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 2008;14:7-11.
16. Towne AR, DeLorenzo RJ. Use of intramuscular midazolam for status epilepticus. *J Emerg Med*. 1999;17:323-8.
17. Oliveira CF, Nogueira de Sá FR, Oliveira DS, et al. Time- and fluid-sensitive resuscitation for hemodynamic support of children in septic shock. *Pediatr Emerg Care*. 2008;24:810-5.
18. Muchohi SN, Kokwaro GO, Ogutu BR, et al. Pharmacokinetics and clinical efficacy of midazolam in children with severe malaria and convulsions. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66:529-38.
19. Chamberlain JM, Altieri MA, Futterman C, et al. A prospective, randomized study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. *Pediatr Emerg Care*. 1997;13:92-4.
20. Rizzutti S, Fernandes do Prado L.B, Fernandes do Prado G. Midazolam nasal no tratamento de crise convulsiva. *Rev Neurociênc*. 2004;12:157-65.
21. Shah I, Deshmukh CT. Intramuscular midazolam vs intravenous diazepam for acute seizures. *Indian J Pediatr*. 2005;72:667-70.
22. Walker M. Status epilepticus: an evidence based guide. *BMJ*. 2005;331:673-7.
23. Garcia Penas JJ, Molins A, Salas Puig J. Status epilepticus: evidence and controversy. *Neurologist*. 2007;13(6 Suppl 1):s62-73.
24. Riss J, Cloyd J, Gates J, et al. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand*. 2008;118:69-86.
25. Doshi D. Controlling seizures in children: diazepam or midazolam? Systematic review. *Hong Kong J Emerg Med*. 2010;17:196-204.
26. Commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy. Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy. *Epilepsia*. 1993;34:592-6.
27. Treatment of convulsive status epilepticus. Recommendations of the Epilepsy Foundation of America's Working Group on Status Epilepticus. *JAMA*. 1993;270:854-9.
28. Lowenstein DH, Alldredge BK. Status epilepticus. *N Engl J Med*. 1998;338:970-6.
29. Outin H. Generalized convulsive status epilepticus in emergency situations in and out of hospital. *Presse Med*. 2009;38:1823-31.
30. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med*. 2001;345:631-7.
31. Grassiotto CQ. Crise epilética. in: Schwartsman C, Reis AG, Farhat SCL, editores. *Pronto-Socorro*. São Paulo: Manole; 2009. p.297-307.

32. Scott RC, Kirkham FJ. Clinical update: childhood convulsive status epilepticus. *Lancet*. 2007;370:724-6.
33. DeLorenzo RJ, Pellock JM, Towne AR, et al. Epidemiology of status epilepticus. *J Clin Neurophysiol*. 1995;12: 316-25.
34. Corral-Ansa L, Herrero-Meseguer JI, Falip-Centellas M, et al. Status epilepticus. *Med Intensiva*. 2008;32:174-82.
35. Novorol CL, Chin RF, Scott RC. Outcome of convulsive status epilepticus: a review. *Arch Dis Child*. 2007;92: 948-51.
36. Garzon E, Fernandes RM, Sakamoto AC. Analysis of clinical characteristics and risk factors for mortality in human status epilepticus. *Seizure*. 2003;12:337-45.
37. Hubert P, Parain D, Vallee L. Management of convulsive status epilepticus in infants and children. *Rev Neurol (Paris)*. 2009;165:390-7.
38. Macdonald RL, Kapur J. Acute cellular alterations in the hippocampus after status epilepticus. *Epilepsia*. 1999;40: 9-20.
39. Scott RC, Surtees RA, Neville BG. Status epilepticus: pathophysiology, epidemiology, and outcomes. *Arch Dis Child*. 1998;79:73-7.
40. Basu H, O'Callaghan F. Status epilepticus: beyond guidelines. *Curr Paediatr*. 2005;15:324-32.
41. Gaitanis JN, Drislane FW. Status epilepticus: a review of different syndromes, their current evaluation, and treatment. *Neurologist*. 2003;9:61-76.
42. Tasker RC. Emergency treatment of acute seizures and status epilepticus. *Arch Dis Child*. 1998;79:78-83.
43. Neves MQ. Manual de fisiologia: causas, sinais e sintomas, tratamento. São Paulo: Roca; 2008.
44. Chin RF, Verhulst L, Neville BG, et al. Inappropriate emergency management of status epilepticus in children contributes to need for intensive care. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:1584-8.
45. Chen JW, Wasterlain CG. Status epilepticus: pathophysiology and management in adults. *Lancet Neurol*. 2006;5:246-56.
46. Chin RF, Neville BG, Peckham C, et al. Treatment of community-onset, childhood convulsive status epilepticus: a prospective, population-based study. *Lancet Neurol*. 2008;7:696-703.
47. Prasad K, Al-Roomi K, Krishnan PR, et al. Anticonvulsant therapy for status epilepticus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(4):CD003723.
48. Henry JC, Holloway R. Review: Lorazepam provides the best control for status epilepticus. *ACP J Club*. 2006;144(2):35.
49. Lahat E, Goldman M, Barr J, Bistrizter T, Berkovitch M. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating febrile seizures in children: prospective randomised study. *BMJ*. 2000;321:83-6.
50. Mittal P, Manohar R, Rawat AK. Comparative study of intranasal midazolam and intravenous diazepam sedation for procedures and seizures. *Indian J Pediatr*. 2006; 73:975-8.
51. Mahmoudian T, Zadeh MM. Comparison of intranasal midazolam with intravenous diazepam for treating acute seizures in children. *Epilepsy Behav*. 2004;5:253-5.
52. Taketomo CK, Hodding JH, Kraus DM. Pediatric dosage handbook. 16<sup>th</sup> ed. Lexi-Comp: Hudson; 2009-2010.
53. Wilson MT, Macleod S, O'Regan ME. Nasal/buccal midazolam use in the community. *Arch Dis Child*. 2004;89:50-1.
54. Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:623-6.
55. McIntyre J, Robertson S, Norris E, et al. Safety and efficacy of buccal midazolam versus rectal diazepam for emergency treatment of seizures in children: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005;366:205-10.
56. Galdames-Contreras D, Carrasco-Poblete E, Aguilera-Olivares L, et al. Intramuscular midazolam in the initial treatment of status epilepticus. *Rev Neurol*. 2006; 42:332-5.
57. Armijo JA, Herranz JL, Pena Pardo MA, et al. Intranasal and buccal midazolam in the treatment of acute seizures. *Rev Neurol*. 2004;38:458-68.
58. Mpimbaza A, Ndeezi G, Staedke S, et al. Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children: a randomized clinical trial. *Pediatrics*. 2008;121:58-64.
59. Ashrafi MR, Khosroshahi N, Karimi P, et al. Efficacy and usability of buccal midazolam in controlling acute prolonged convulsive seizures in children. *Eur J Paediatr Neurol*. 2010;14:434-8.
60. Holsti M, Sill BL, Firth SD, et al. Prehospital intranasal midazolam for the treatment of pediatric seizures. *Pediatr Emerg Care*. 2007;23:148-53.
61. Wolfe TR, Macfarlane TC. Intranasal midazolam therapy for pediatric status epilepticus. *Am J Emerg Med*. 2006; 24:343-6.
62. Fisgin T, Gurer Y, Tezic T, et al. Effects of intranasal midazolam and rectal diazepam on acute convulsions in children: prospective randomized study. *J Child Neurol*. 2002;17:123-6.