



## Vantagens do Midazolam Intravenoso em Relação à Premedicação Via Oral em Crianças. *Advantages of Intravenous Midazolam Over Oral Premedication in Children.*

Daniel Said Fontanini Diniz<sup>1</sup>  
Fábio Antônio da Rosa<sup>2</sup>  
Hélcio Antônio Putti<sup>3</sup>

1 – Médico. Residente R3 de Anestesiologia pelo Hospital Escola de Itajubá (HE/FMIt)

2 – Médico. Residente R3 de Anestesiologia pelo Hospital Escola de Itajubá (HE/FMIt)

3 - Médico Anestesiologista pela Universidade Federal de São Paulo, Preceptor Coordenador da Residência Médica de Anestesiologia do Hospital Escola de Itajubá (HE/FMIt).

Trabalho realizado Hospital Escola de Itajubá

### RESUMO

**Objetivos:** Comparar o uso do Midazolam pela via oral na dose preconizada, com o uso pela via intravenosa durante o ato operatório, em dose cinco vezes menor, com a finalidade de avaliar os efeitos sobre o tempo de recuperação e incidência de agitação; **Materiais e métodos:** Foram estudadas 27 crianças divididas em três grupos: O primeiro recebeu a medicação pela via oral, o segundo pela via intravenosa e o terceiro não a recebeu. Foram avaliados o tempo de despertar e a presença de agitação em cada grupo em vários momentos, além de outros parâmetros relacionados ao emprego do medicamento; **Resultados:** O tempo para despertar nos grupos intravenoso e oral foram maiores que no grupo controle ( $p = 0,0001$  e  $p = 0,0057$ , respectivamente) e a incidência de agitação foi maior no grupo oral que no grupo intravenoso, tanto aos 3 ( $p = 0,009$ ) quanto aos 20 minutos ( $p = 0,0152$ ) pós-despertar. **Conclusões:** Em concordância com os dados da literatura, há um ligeiro retardo no despertar com o uso do Midazolam sob quaisquer vias, porém esta é clinicamente irrelevante. As vantagens da medicação venosa consistem em menor incidência de agitação no despertar e ausência de alguns atributos negativos imputados à medicação oral: Hipercapnia, gosto amargo, imprevisibilidade de absorção.

**Palavras - chave:** Midazolam, agitação ao despertar, recuperação anestésica.

### ABSTRACT

**Objectives:** To compare the orally use of Midazolam at the recommended dose with intravenously use during surgery, at doses five times lower, in order to evaluate the effects on the recovery time and incidence of agitation. **Materials and methods:** We studied 27 children divided into three groups: The first group received the medication orally, the second one received it intravenously and the third one did not receive it. We assessed the time of awakening and the presence of agitation in each group at several times, and other parameters related to the use of the drug. **Results:** The time to awaken in intravenous and oral groups were higher than in the control group ( $p = 0.0001$  and  $p = 0.0057$ , respectively) and the incidence of agitation was higher in oral group than in intravenous group, either at 3 ( $p = 0.009$ ) or at 20 minutes ( $p = 0.0152$ ) post-awakening. **Conclusions:** Consistent with the literature, there is a slight delay in emergence with the use of Midazolam in any way, but that is clinically irrelevant. The advantages of intravenous medication consists in a lower incidence of agitation and absence of some negative attributes attributed to oral medication: hypercapnia, a bitter taste, unpredictable absorption.

**Key Words:** Midazolam, emergence delirium, recovery delay.

### Correspondência:

Daniel Said Fontanini Diniz  
Hospital Escola de Itajubá  
Rua Miguel Viana, 420. Bairro Morro Chic,  
Itajubá – MG. CEP: 37500-080  
Tel: (35)8803-7469 /9139-4153  
E-mail: dr\_fontanini@yahoo.com.br

## INTRODUÇÃO

A sedação em crianças, tão negligenciada até há algum tempo atrás, tem cada vez mais se tornado uma grande preocupação, pois, assim como tratar a patologia primária, é de extrema necessidade proporcionar conforto e maior aceitação ao estranho ambiente hospitalar, tentando diminuir o grau de “stress” e atenuar traumas psicológicos que possam advir a curto e longo prazo.<sup>1</sup>

Kain e col.<sup>2</sup> demonstraram que crianças com maior grau de ansiedade no período peri-operatório apresentavam um risco 3,5 vezes maior de apresentar comportamento negativo no período pós-operatório tardio, tais como irritabilidade, ansiedade de separação, pesadelos, problemas na alimentação, choros noturnos, desobediência e enurese noturna, quando comparadas às crianças menos ansiosas.

O uso de sedativos também proporciona, como benefícios adicionais, redução dos níveis de ansiedade dos pais (o que beneficia a criança, já que a ansiedade dos pais piora a dos filhos),<sup>3</sup> maior grau de satisfação dos mesmos, amnésia anterógrada (na dependência da medicação empregada) e maior conforto para o desenrolar dos procedimentos médicos. Mas o maior benefício dessas medicações seja, talvez, atenuar um dos mais indesejáveis e importantes efeitos colaterais da anestesia inalatória em crianças: a agitação ao despertar.<sup>4</sup>

A agitação pós-anestésica caracteriza-se por confusão mental, irritabilidade, desorientação e choro inconsolável. Pode levar à perda de cateteres intravenosos, desconexão de cabos e instrumentos de monitorização.<sup>4</sup>

Não existe explicação definitiva para a agitação do despertar. Várias causas têm sido aventadas, tais como rápido retorno à consciência em ambiente não familiar, presença de dor, estresse na indução, hipoxemia, obstrução da via aérea, ambiente barulhento, duração da anestesia, temperamento da criança, uso ou não de medicação pré-anestésica e técnica anestésica empregada.<sup>5</sup> A dificuldade em estabelecer a etiologia explica a grande variabilidade de prevalência relatada na literatura, com taxas que variam de 10 a 67%.<sup>6-8</sup>

O Midazolam é consagrado na literatura como a medicação pré-anestésica mais utilizada atualmente em anestesia pediátrica.<sup>4,9</sup>

Trata-se de um derivado do grupo das imidazobenzodiazepinas de curta ação que é muito lipofílico em pH fisiológico (o que contribui para seu rápido início de ação). Atua por meio de ligação a receptores benzodiazepínicos específicos no sistema nervoso central, particularmente no córtex, aumentando a transmissão de neurotransmissores inibitórios (por exemplo, o ácido gama-aminobutírico - GABA). Em razão de sua toxicidade muito baixa, possui uma ampla margem

terapêutica. Possui ação sedativa e indutora do sono muito rápida e de intensidade pronunciada, exerce efeito anticonvulsivante, relaxante muscular e confere amnésia anterógrada. Além de todos os benefícios, quando adicionado nas técnicas de anestesia balanceada, reduz a concentração necessária de anestésicos inalatórios e de opioides durante anestésias de curta duração.<sup>10</sup>

O Midazolam pode ser administrado por diversas vias, cada qual com diferentes doses de administração, início de ação, duração de efeito e reações adversas. A via nasal apresenta como principal efeito indesejável a irritação da mucosa.<sup>11-13</sup> Pela via sublingual, é difícil impedir a criança de engolir ou cuspir o fármaco.<sup>14</sup> A via retal produz ardência e farmacocinética altamente imprevisível, devido a possíveis diferenças no conteúdo gastrointestinal presente. A via intramuscular apresenta início de ação demorado e dor à injeção.<sup>15,16</sup>

Apesar de a administração oral ser a via mais cômoda, a de maior aceitação e com menor incidência de efeitos indesejáveis, possui alguns inconvenientes:

- Tem um gosto amargo, que é difícil de ser mascarado, mesmo quando associado a bebidas doces, o que torna sua aceitação não unânime pelas crianças;<sup>17</sup>- Por ser a lipossolubilidade do Midazolam dependente do pH, formulações orais manipuladas com adjuvantes com diferentes pH e diluições são propensas a apresentar

características absorptivas imprevisíveis, que podem resultar em variabilidade na curva dose-resposta;<sup>18</sup>

- Nem todos os pacientes chegam para a indução inalatória com um nível de sedação satisfatória. Em um estudo conduzido por Kain *et al*, os autores concluíram que “embora o Midazolam seja um ansiolítico efetivo para a maior parte das crianças, 14,1% delas exibiram extrema aflição no momento da indução inalatória”.<sup>19</sup>

Várias pesquisas, no entanto, envolvendo crianças submetidas à adenoamigdalectomia, mostraram que, utilizado dessa forma, o Midazolam produz como consequência aumento no tempo de despertar e de recuperação,<sup>6,20-22</sup> muito embora alguns outros não registrem essa ocorrência.<sup>23-25</sup>

Por outro lado, o uso dessa droga por via intravenosa na forma de infusão contínua no período transoperatório ainda é assunto pouco explorado na literatura, mas já há autores que advogam seu uso, baseados em estudos farmacocinéticos da medicação e em melhores resultados na incidência desses efeitos colaterais.<sup>26</sup>

Dessa forma, o objetivo do presente estudo foi o de comparar o uso do Midazolam na forma via oral como pré-medicação na dose preconizada pela literatura, com o uso pela via intravenosa em infusão gota-a-gota durante o ato operatório, em dose cinco vezes menor à referida, em um grupo de crianças

submetidas à adenoamigdalectomia sob anestesia geral, com a finalidade de avaliar os efeitos sobre o tempo de recuperação anestésica e a incidência de agitação no despertar.

## MATERIAIS E MÉTODOS

Após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Itajubá (protocolo nº 03/12), foi realizado estudo prospectivo com 27 crianças de ambos os sexos, estado físico ASA I (American Society of Anesthesiologists), com idade entre 03 e 10 anos e peso entre 13 e 38 kg, que seriam submetidas à adenoamigdalectomia, sob anestesia geral.

Foram excluídos do estudo pacientes que referissem hipersensibilidade conhecida a quaisquer medicações envolvidas no procedimento, que fizessem uso de psicotrópicos, portadores de doenças neurológicas, história de prematuridade e de atraso no desenvolvimento psicomotor e os que recusassem a medicação ou não a ingerissem completamente.

A amostra foi dividida, através de sorteio, em três grupos:

Grupo MP (n=9): recebeu, por via oral, Midazolam (solução injetável manipulada com xarope de groselha 1 mg/ml) na dose de 0,5 mg/kg, 30 minutos antes da indução anestésica;

Grupo MT (n=9): recebeu, via intravenosa, 0,1 mg/kg diluído em Solução

Fisiológica 0,9% que foi administrado por equipo de microgotas em aproximadamente 60 minutos a partir da indução anestésica;

Grupo Controle (Grupo C) (n=9): Não recebeu o medicamento (conduta essa que, a propósito, é a mais adotada na instituição onde o estudo foi realizado).

Antes de dar início aos procedimentos, os pacientes foram devidamente monitorizados com oxímetro de pulso e cardioscópio.

Um dos pesquisadores ficou encarregado de administrar a medicação aos grupos e o pesquisador principal, que foi cegado para qual grupo a que pertence cada paciente, ficou incumbido de registrar os dados observados.

Em todos os grupos foi utilizado, para a indução inalatória, Sevoflurano de 4 a 8% em mistura de O<sub>2</sub> com N<sub>2</sub>O em proporção de 1:3. Após a obtenção do estado de hipnose, foi instalada venóclise em um dos membros superiores com Jelco 22 ou 24. Antes da intubação orotraqueal (com tubos dotados de balonete, adequados ao tamanho de cada paciente), foram administrados fentanil 0,1µg/kg e propofol 1,5 mg/kg. Foi ofertada profilaxia antiemética e analgésica em doses regulares com dipirona, bromoprida, cetoprofeno e hidrocortisona. A manutenção foi conduzida com Sevoflurano por meio de vaporizador calibrado em concentrações necessárias a adequado plano anestésico. Foi mantida ventilação espontânea sob sistema de Mapleson A. Ao restar 5

minutos para o final da cirurgia, a concentração do halogenado foi reduzida para 2%. Se a cirurgia terminasse antes dos 5 minutos estipulados, aguardava-se o tempo restante para atingir estes 5 minutos, para somente então, interromper-se a administração dos agentes inalatórios. A partir da interrupção, foram registrados o tempo para abertura ocular ao chamado e para extubação. Aos 3 e aos 20 minutos após a emergência anestésica, as crianças foram avaliadas quanto à agitação numa escala denominada PAED (Pediatric Anesthesia Emergence Delirium). Também após a emergência, foi cronometrado o tempo para atingir índice de Steward = 6 pontos, que corresponde à pontuação necessária para atingir os critérios de alta da sala de recuperação pós-anestésica. Além disso, foram avaliados o tempo total de anestesia, influência sobre a saturação periférica de hemoglobina, frequência respiratória e fração expirada de CO<sub>2</sub> (registrados no tempo a partir do término do procedimento de indução) e eventuais eventos adversos observados, como vômitos, dor, reações de hipersensibilidade, hipóxia, broncoespasmo, laringoespasmo, hemorragia e soluços. Todos os dados foram registrados em formulários individuais.

O tipo de cirurgia selecionado para o estudo (adenoamiglectomias) se deve ao fato de pertencer ao grupo de cirurgias que parecem apresentar maior incidência de agitação (procedimentos cirúrgicos

otorrinolaringológicos, tireoidectomia e cirurgias oftalmológicas).<sup>27,28</sup>

A escolha do sevoflurano como agente de manutenção da anestesia se deu pelo fato de ser uma medicação cada vez mais empregada em anestesia pediátrica na atualidade, em substituição aos outros agentes inalatórios: É menos pungente para as vias aéreas e possui um baixo coeficiente de partição sangue-gás, tornando tanto a indução quanto a recuperação mais rápidas, o que o torna ideal para a indução inalatória.<sup>29</sup>

A presença de dor (ferida operatória, dor de garganta, distensão vesical, etc.) é uma das principais causas possíveis de agitação,<sup>4</sup> razão pela qual foi ofertada analgesia venosa completa em todos os pacientes, eximindo assim um possível fator de confundimento.

A seleção da faixa etária se deveu à maior prevalência de agitação nessa idade<sup>4</sup> e está igualmente distribuída entre os três grupos em estudo.

Alguns pesquisadores, com o objetivo de minimizar o erro na avaliação clínica da agitação em crianças, desenvolveram uma escala já consagrada pela literatura como válida e confiável<sup>30</sup> para medir este fenômeno e a denominaram *Pediatric Anesthesia Emergence Delirium* (PAED),<sup>31</sup> instrumento pelo qual foi avaliada a agitação pós-anestésica no presente estudo. A escala é dotada de itens que são convertidos em escores e posteriormente somados. Escores  $\geq 10$  estão

correlacionados positivamente com agitação pós-anestésica.

Para a avaliação da recuperação pós-anestésica, foi utilizado o índice de Steward. Este índice utiliza apenas três itens, sendo mais apropriado ao objetivo de verificar os estágios de recuperação de crianças submetidas a procedimentos sob anestesia geral. O escore máximo (6 pontos) corresponde ao critério de alta.<sup>32</sup>

Para a análise estatística dos resultados foram utilizados os testes *t* de Student e o Exato de Fisher. O valor de  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## RESULTADOS

Foram excluídos do estudo uma criança que apresentava sinais de atraso do desenvolvimento psicomotor e neurológico e outra, que apresentou despertar excessivamente prolongado após haver recebido a medicação via intravenosa.

O paciente do grupo MT foi excluído do estudo por haver apresentado despertar excessivamente prolongado, após o término do procedimento cirúrgico, tendo havido a necessidade de reversão do efeito do benzodiazepínico com o antagonista específico (Flumazenil). Dois fatores, de ocorrência exclusiva no paciente em

questão, podem ter contribuído para o evento:

- Foram identificados sinais de infecção de vias aéreas, após já ter sido iniciada a indução sob máscara. A manutenção foi obtida às custas de altas concentrações de sevoflurano durante todo o procedimento, devido à dificuldade de aprofundamento do plano anestésico. É sabido que tal tipo de acometimento interfere sobremaneira com a farmacocinética de agentes inalatórios, sendo causadora de hipoxemia e atelectasia, causando hipoventilação e retardo no despertar da anestesia inalatória.<sup>33,34</sup>

- Paciente apresentava IMC (índice de massa corporal) = 36, altamente divergente de todos os demais pacientes do estudo. Cita a literatura que a meia vida de eliminação ( $t_{1/2\beta}$ ) do Midazolam está elevada na obesidade (2,7 para 8,4 horas), devido a um decréscimo no clearance e a um aumento de aproximadamente 50% no volume de distribuição corrigido pelo peso corporal total.<sup>10</sup> A demora na recuperação da consciência é esperada em obesos ou qualquer outro fator que possa aumentar o volume de distribuição de qualquer fármaco depressor do sistema nervoso central usado na anestesia.<sup>35</sup>

As características antropométricas dos grupos estudados constam da Tabela 1 e não se observam diferenças significativas, sendo a amostra, portanto, homogênea.

Tabela 1 – Características antropométricas das crianças avaliadas, distribuídas por grupo de tratamento.

Parâmetros	MP (n=9)	MT (n=9)	C (n=9)
<b>Idade (anos)*</b>	5,2 ± 2,1	6,4 ± 2,6	6,3 ± 2,2
<b>Peso (Kg)*</b>	20,3 ± 6,3	26,7 ± 7,1	22,3 ± 6,5
<b>Sexo</b>			
<b>Masculino</b>	4	5	5
<b>Feminino</b>	5	4	4

\*Valores expressos pela Média ± DP

Os tempos totais de anestesia (apresentados como Média ± DP) para o grupo MP (61,7 min ± 11,1), o grupo MT (63,5 min ± 10,3) e o grupo C (64,3 min ± 9,4) não foram significativamente diferentes.

A saturação periférica de hemoglobina, registrada antes da indução, aos 15, 30 e 45 minutos pós-indução e aos 3 e 20 minutos, pós despertar se manteve homogênea em todos os grupos, variando

entre 98%, 99% e 100%, com distribuição equitativa entre os mesmos.

A frequência respiratória (apresentada como Média ± DP) antes da indução anestésica foi mais baixa no grupo MP (21 irpm ± 2,23) em relação ao grupo C (25,2 irpm ± 5,11), com diferença estatisticamente significativa. Não houve diferença significativa entre o grupo C e o grupo MT (25,6 irpm ± 4,18), com  $p = 0,8427$ . (Gráfico 1).

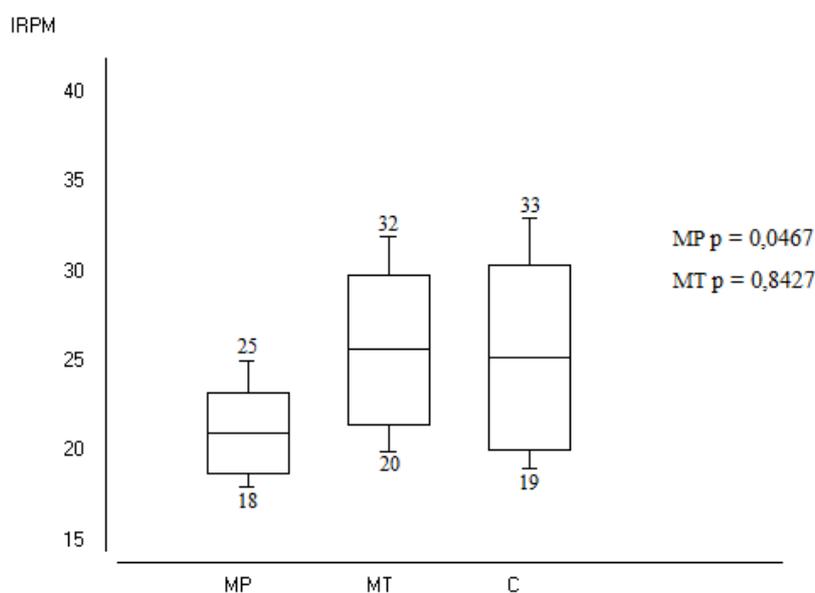


Gráfico 1 - Frequência respiratória antes da indução

A frequência respiratória aos 15 minutos após a indução anestésica foi menor no grupo MP (18,3 irpm  $\pm$  1,65) em relação ao grupo C (30,7 irpm  $\pm$  2,99), sendo a diferença estatística fortemente

significativa ( $p < 0,0001$ ). Já o grupo MT (30,2 irpm  $\pm$  2,90) não apresentou diferença estatística em relação ao grupo C ( $p = 0,6947$ ), como observado no Gráfico 2.

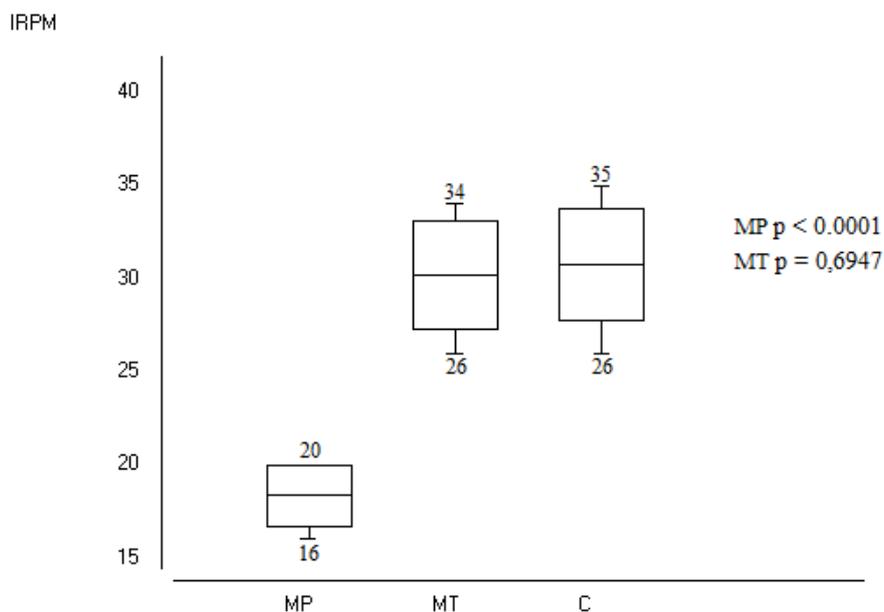


Gráfico 2 - Frequência respiratória 15 min pós indução

Aos 30 minutos após a indução anestésica, não houve diferença estatisticamente significativa entre ambos os grupos MP (29,6 irpm  $\pm$  2,91) e MT (30,3 irpm  $\pm$  2,69), quando comparados ao grupo C (30,7 irpm  $\pm$  4,05), com  $p=0,5140$  e  $0,7877$ , respectivamente.

Essa tendência se repetiu aos 45 minutos após indução, na medida em que, novamente, não houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo MP (30,6 irpm  $\pm$  3,74) e o grupo C (30,3 irpm  $\pm$  3,60) ( $p = 0,8498$ ) e entre o grupo

MT (30,3 irpm  $\pm$  3,35) e o grupo C ( $p = 1,0$ ).

Após o término da cirurgia, a frequência respiratória aferida aos 3 minutos pós despertar não apresentou diferença estatisticamente significativa entre o grupo MP (30,5 irpm  $\pm$  7,82) e o grupo C (33,8 irpm  $\pm$  2,71) ( $p = 0,2581$ ). Por outro lado, a diferença entre o grupo MT (20,7 irpm  $\pm$  1,98) e o grupo C exibiu diferença estatística fortemente significativa ( $p < 0,0001$ ), conforme ilustrado no Gráfico 3.

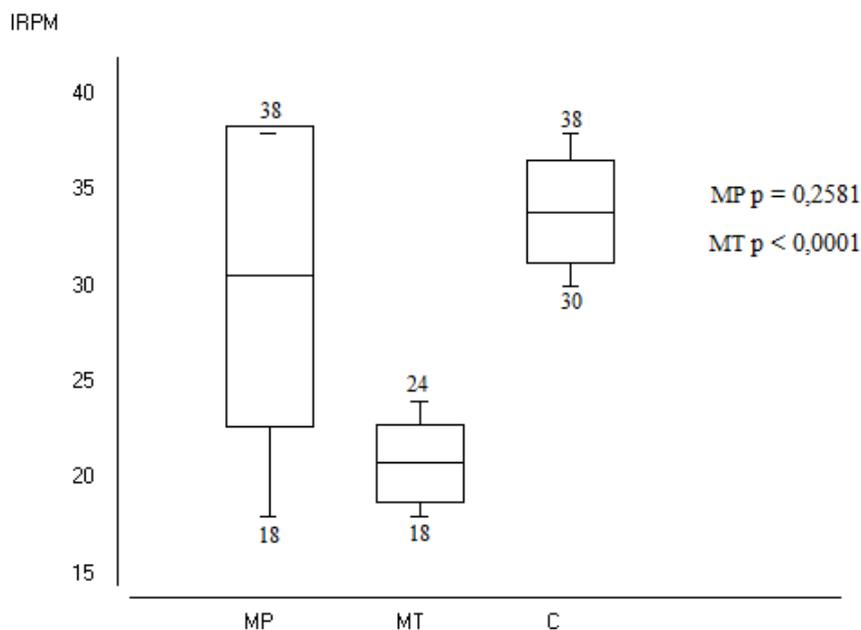


Gráfico 3 – Frequência respiratória 3 minutos pós despertar

Já aos 20 minutos pós despertar, a frequência respiratória assume um padrão homogêneo entre os grupos, não apresentando diferença estatística entre os

grupos MP (25,2 irpm ± 3,56) (p = 1) e MT (24,4 irpm ± 4,9) (p = 0,7352), quando comparados ao grupo C (25,2 irpm ± 4,68) (Gráfico 4).

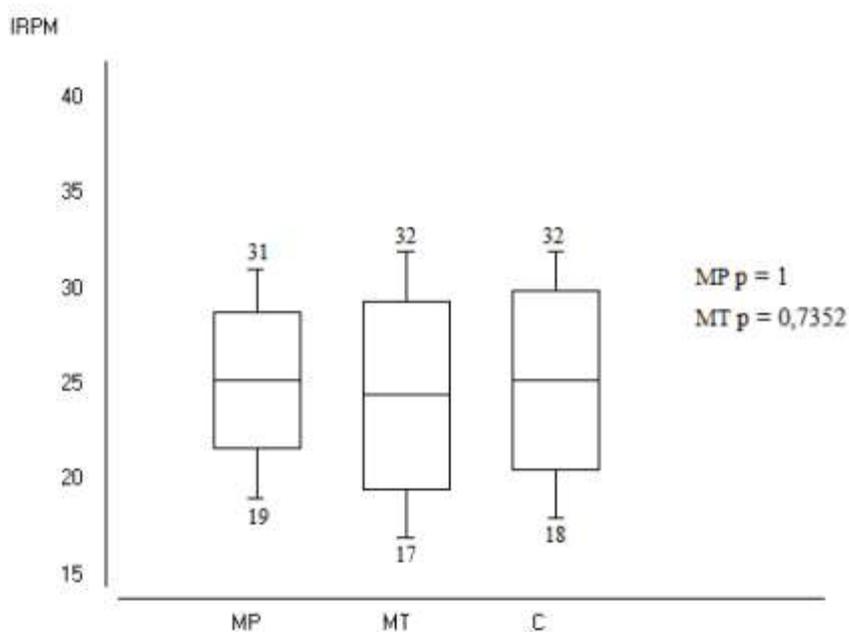


Gráfico 4 – Frequência respiratória 20 minutos pós despertar

A fração expirada de CO<sub>2</sub> (EtCO<sub>2</sub>) aos 15 minutos após a indução anestésica, diferiu entre o grupo MP (57,4 mmHg ± 5,5) e o grupo C (46,1 mmHg ± 2,0), tendo

sido mais alta no primeiro. Já entre o grupo MT (45,8 mmHg ± 4,19) e o grupo C não houve diferença estatisticamente significativa (p = 0,8887) (Gráfico 5).

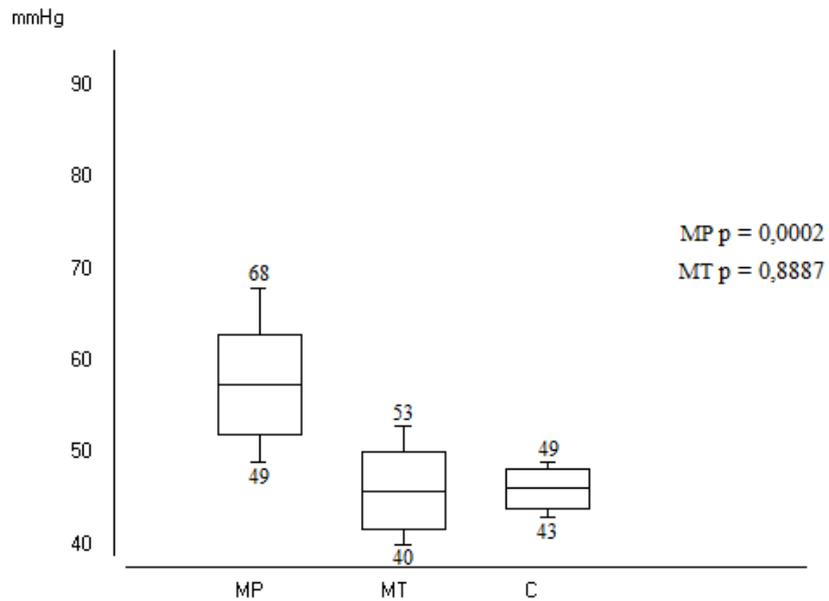


Gráfico 5 – Fração expirada de CO<sub>2</sub> 15 minutos após indução anestésica

Já aos 30 minutos após a indução, essa diferença estatística não existiu entre ambos os grupos MP (45,7 mmHg ± 4,0) (p = 0,8312) e o grupo MT (45,8 mmHg ±

3,25) (p = 0,8686), comparados ao grupo C (46,1mmHg ± 2,26), conforme consta no Gráfico 6.

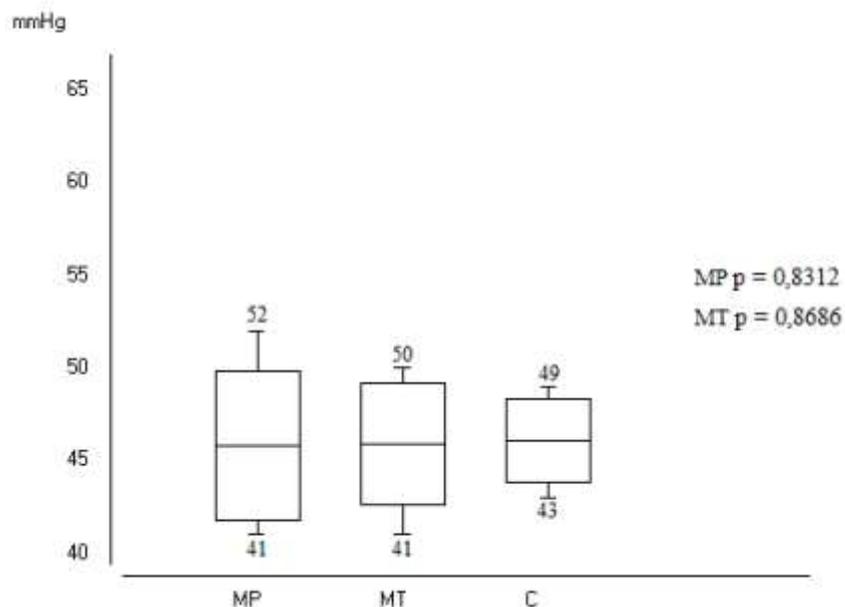


Gráfico 6 - Fração expirada de CO<sub>2</sub> 30 minutos após indução anestésica

Aos 45 minutos após indução, a tendência se repete, não havendo diferença estatisticamente significativa entre o grupo MP (46,3 mmHg  $\pm$  3,0) e o grupo C (44,8 mmHg  $\pm$  3,44) ( $p = 0,3624$ ) e o grupo MT (45,5 mmHg  $\pm$  2,4) e o grupo C ( $p = 0,6404$ )

O tempo transcorrido para a abertura ocular ao chamado apresentou

diferença estatisticamente significativa entre ambos os grupos em relação ao controle, com MP (4,77 min  $\pm$  0,66) apresentando tempos mais próximos aos do controle (3,22 min  $\pm$  1,3) e MT (5,66 min  $\pm$  0,7 ), tempos mais distantes, evidenciado pelo Gráfico 7.

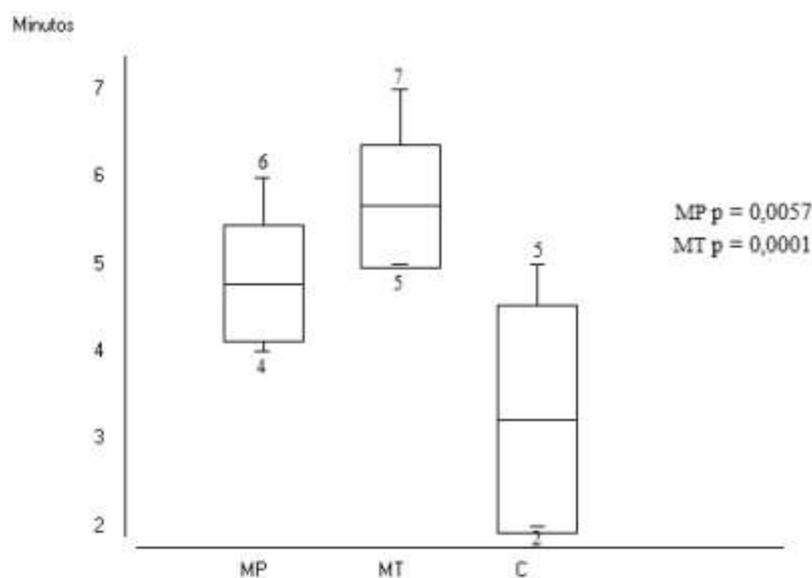


Gráfico 7 – Intervalo de tempo para abertura ocular ao chamado

O tempo transcorrido entre a abertura ocular ao chamado e a extubação variou entre 0 e 30 segundos para os grupos MP e MT e foi nulo (imediate) para todos os pacientes do grupo C (Tabela 2)

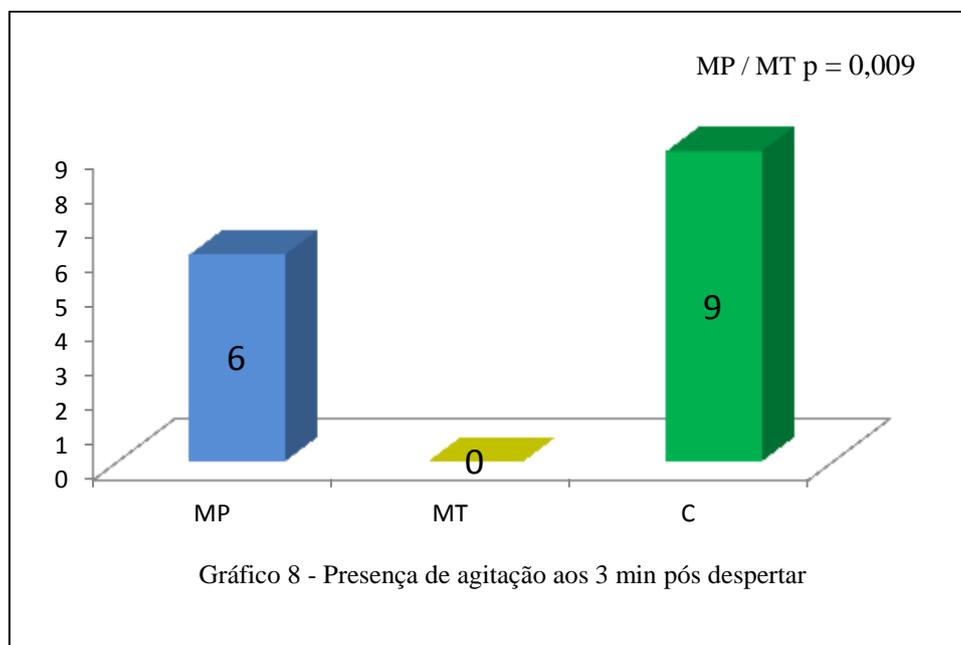
Tabela 2 – Intervalo de tempo para extubação

	MP	MT	C
<b>Imediato</b>	6	2	9
<b>10''</b>	1	3	0
<b>20''</b>	1	3	0
<b>30''</b>	1	1	0

A presença de agitação pós-anestésica avaliada pelo teste exato de Fisher obteve os seguintes resultados:

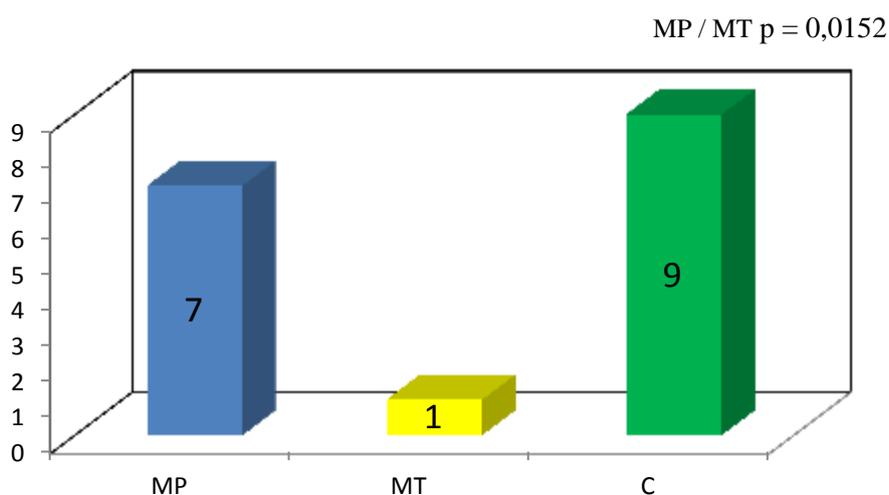
Aos 3 minutos pós-despertar, todos os pacientes do grupo C apresentaram

agitação e a diferença de sua incidência no grupo MP (6 pacientes) foi estatisticamente significativa em relação ao grupo MT (nenhum paciente) (Gráfico 8).



Aos 20 minutos pós-despertar, todos os pacientes do grupo C apresentaram agitação e a diferença de sua incidência no grupo

MP (7 pacientes) foi estatisticamente significativa em relação ao grupo MT (1 paciente) (Gráfico 9).



O intervalo de tempo decorrido entre o despertar e o momento de atingir 6 pontos na escala de Steward exibiu diferenças entre os grupos. O grupo MP registrou tempos de 0 a 25 minutos, o grupo

MT registrou tempos de 10 a 25 minutos e no grupo C todos os pacientes atingiram os critérios no tempo 0 (ao deixar a sala de operação), como pode ser observado pelos Gráficos 10, 11 e 12.

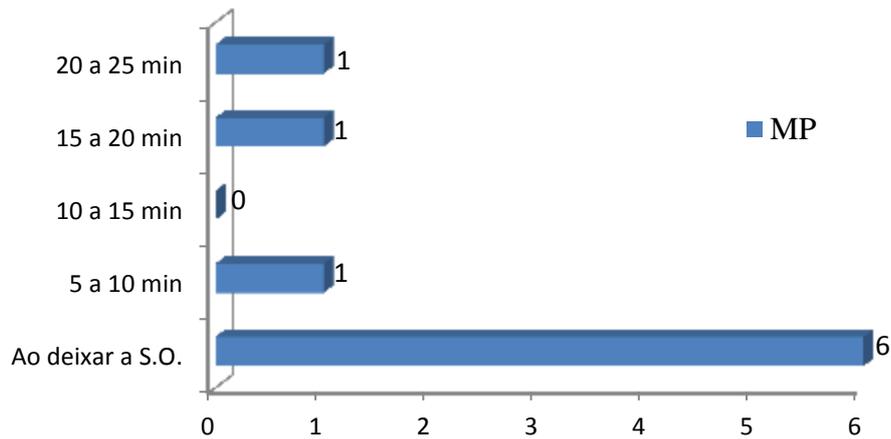


Gráfico 10 - Intervalo de tempo para atingir índice de Stewart = 6 nas crianças do grupo MP

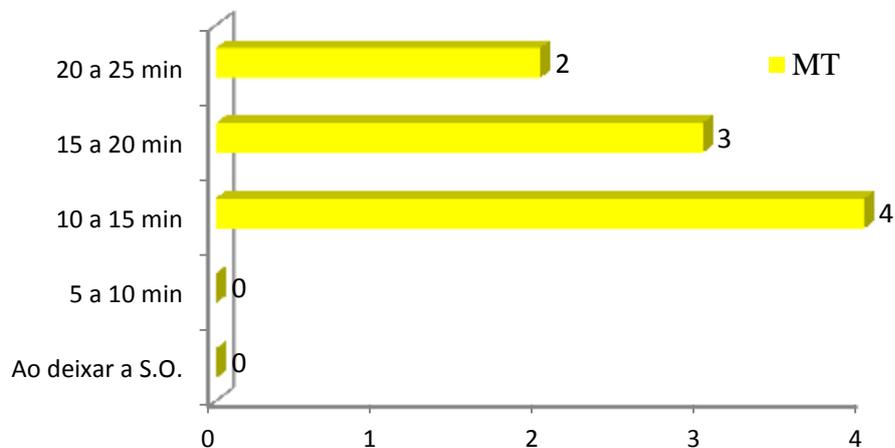


Gráfico 11 - Intervalo de tempo para atingir índice de Stewart = 6 nas crianças do grupo MT

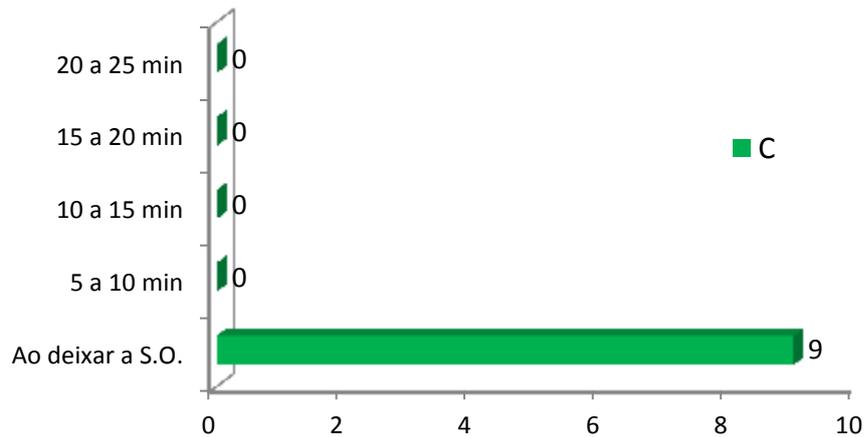


Gráfico12 - Intervalo de tempo para atingir Índice de Steward = 6 nas crianças do grupo C

## DISCUSSÃO

O tempo total de anestesia foi um parâmetro de estudo, devido ao fato de ser descrito que quanto maior o tempo de anestesia, maior a captação do agente inalatório pelo terceiro compartimento e mais prolongada sua redistribuição, acarretando potencialmente um despertar mais prolongado,<sup>36</sup> podendo ser este um viés na pesquisa, caso os tempos de anestesia forem desiguais, o que não ocorreu no presente trabalho, conforme verificado estatisticamente.

De acordo com estudos farmacocinéticos, o Midazolam após administração oral é rapidamente absorvido e está sujeito a substancial metabolismo de primeira passagem intestinal e hepático. A meia-vida de eliminação de seu metabólito é 1 hora mais curta que pela administração venosa. Quando empregado na dose de 0,5 mg/kg em dose única em pacientes na faixa etária de 2 a 12 anos, apresenta um tempo

para início de ação de 10 a 20 minutos. A concentração plasmática máxima se dá em  $57\text{min} \pm 0,53$ .<sup>37</sup>

No presente trabalho, a frequência respiratória antes da indução anestésica foi menor no grupo MP, em relação aos demais grupos, cuja explicação plausível é a de que o Midazolam possui um efeito depressor do sistema respiratório, causando hipoventilação e deprimindo a curva de resposta à inalação de  $\text{CO}_2$  por depressão dos quimiorreceptores no sistema nervoso central. A sedação promovida também contribuiu para a diminuição da frequência.<sup>38</sup> Antes da indução, somente o grupo MP estava sob o efeito da droga, o que explica as menores médias observadas neste grupo.

Após administrado pela via oral na dose de 0,5 mg/kg nos pacientes estudados, em tese, a concentração plasmática máxima do Midazolam deveria ser alcançada por volta dos 15 minutos.<sup>37</sup> Neste momento, foram registrados não só uma acentuada

redução da frequência respiratória no grupo MP, como também um aumento da fração expirada de CO<sub>2</sub> nesse grupo, com média de 57,4 mmHg (contra 46,1 mmHg no grupo controle e 45,8 mmHg no grupo MT). Fato que certamente contribuiu para esses efeitos foi a associação do Midazolam com opióides e anestésicos inalatórios, visto que essa associação potencializa muito a depressão ventilatória e hipercapnia resultantes.<sup>10</sup> Observa-se, portanto, que no grupo MP a média da EtCO<sub>2</sub> ficou consideravelmente acima do limite máximo da normocapnia (definida como tensão alveolar de CO<sub>2</sub> de até 45 mmHg), enquanto que nos grupos controle e MT, a média permaneceu próxima ao limite máximo. A hipercapnia é um evento adverso extremamente deletério para o organismo, pois leva à acidose respiratória e a uma série de alterações metabólicas decorrentes do processo. Um estudo sugere que a hipercarbúria ou hipoxia após a pré-medicação com Midazolam oral pode colocar em risco crianças com doença cardíaca congênita e hipertensão pulmonar e gerar arritmias.<sup>37</sup> No grupo MT, que teoricamente aos 15 minutos tenha recebido apenas por volta de 25% de um quinto da dose da droga e de forma gradual, a EtCO<sub>2</sub> se comportou de forma análoga a do controle, sem diferença estatística.

Entre 30 e 45 minutos pós-indução, observou-se uma homogeneização, tanto da frequência respiratória, quanto da fração expirada de CO<sub>2</sub> entre todos os grupos,

provavelmente devido à queda das concentrações plasmáticas máximas do Midazolam oral visto aos 15 minutos, com retorno das frações expiradas de CO<sub>2</sub> ao limite superior.

Após o término da cirurgia, a frequência respiratória aferida aos 3 minutos pós-despertar foi ligeiramente menor no grupo MP, que no grupo C, mas sem diferença estatística. Já o grupo MT exibiu frequências respiratórias bem mais baixas, que o grupo C. Isso demonstra o forte efeito sedativo presente no momento do despertar no grupo MT, em comparação com um efeito leve no grupo MP e altas frequências respiratórias (choro, ansiedade) no grupo C.

Aos 20 minutos pós-despertar, as frequências respiratórias não apresentaram diferença estatisticamente significativa entre os grupos, possivelmente devido ao término de ação da maior parte dos agentes anestésicos e hipnóticos empregados sobre a função ventilatória.

Quanto ao despertar pós-anestésico (representados pela abertura ocular ao chamado), os resultados mostraram uma diferença estatística significativa entre ambos os grupos e o controle, colocando os achados em acordo com os autores que relatam um retardo no despertar com o uso do Midazolam.<sup>6,20-22</sup>

No entanto, tal diferença não possui relevância clínica, uma vez que o maior intervalo encontrado (7,0 minutos no grupo MT), não representa nenhum tipo de

prejuízo ao paciente ou comprometimento da dinâmica de um centro cirúrgico, mesmo nos mais movimentados. O intervalo de tempo para a extubação, apesar de ter sido também ligeiramente maior no grupo MT, pode ser interpretado da mesma maneira.

Os primeiros 30 minutos após o despertar caracterizam-se por serem os de maior incidência de agitação, que geralmente tem duração limitada e resolução espontânea,<sup>4</sup> razão pela qual sua incidência foi estudada aos 3 e aos 20 minutos pós despertar. Os resultados do presente estudo comprovaram a superioridade do Midazolam administrado na forma intravenosa, em relação à pré-medicação, em impedir a agitação pós-anestésica, tanto aos 3 minutos, quanto aos 20 minutos pós-despertar. A razão para isso se deve, provavelmente às maiores concentrações plasmáticas do Midazolam intravenoso presentes nesse momento, ao término da infusão completa da dose proposta, ao passo que, comparativamente, às do Midazolam oral, teoricamente decaíram a partir do pico plasmático alcançado aos 15 minutos.

Para a avaliação da recuperação pós-anestésica, foi utilizado o índice de Steward. Os resultados obtidos indicam que, enquanto no grupo C todos os pacientes estavam aptos a receber alta já ao deixar a sala de operação, nos outros dois grupos os critérios foram atingidos mais tardiamente, com tendência mais postergada no grupo MT. O tempo máximo

requerido para a alta foi semelhante nos grupos MP e MT. Mais uma vez, percebe-se que o Midazolam influencia no sentido de retardar a alta do Centro Cirúrgico, sem que isso represente, no entanto, uma desvantagem, uma vez que a literatura afirma que todos pacientes submetidos à anestesia geral ou regional devem passar pela sala de recuperação pós-anestésica, seja por indicação de monitorização cuidadosa, seja para que se aguarde o retorno geral do organismo à homeostase.”<sup>39</sup>

## CONCLUSÃO

A hipercapnia, potencial causadora de acidose respiratória e complicações metabólicas sérias, mesmo tendo sido observada apenas em um único momento durante as cirurgias, ocorreu somente com a medicação oral.

Os resultados do tempo de despertar, apesar de diferentes entre os grupos, mostraram que não há atraso clinicamente significativo, nem com a medicação oral, tampouco com a venosa.

O tempo de recuperação anestésica, que também apresentou diferenças, não exibiu qualquer atraso significativo que comprometa o bom andamento de um centro cirúrgico, tendo sido o tempo máximo igual entre os grupos oral e venoso.

A incidência de agitação pós-anestésica foi acentuadamente maior no

grupo oral do que no venoso, em todos os momentos analisados.

Conclui-se, a partir da pesquisa elaborada, que a via de administração

intravenosa possui claras vantagens em detrimento daquela mais comumente empregada, redundando assim em maior qualidade do ato anestésico.

## REFERÊNCIAS

1. Smania MC, Garcia PCR. Clonidina como droga sedativa e analgésica em pediatria. *Sci Med*. 2005;15(4):270-3
2. Kain ZN, Wang SM, Mayes LC et al. Distress during the induction of anesthesia and postoperative behavioral outcomes. *Anesth Analg*, 1999;88:1042-1047.
3. Kain ZN, Mayes LC, Caramico LA et al. Social adaptability and other personality characteristics as predictors for children's reactions to surgery. *J Clin Anesth*, 2001;12:549-553.
4. Silva LM, Braz LG, Módolo NS. Emergence agitation in pediatric anesthesia: Current features. *J Pediatr (Rio J)*. 2008 Mar-Apr;84(2):107-13.
5. Veyckemans F. Excitation phenomena during sevoflurane anaesthesia in children. *Curr Op Anesthesiol*. 2001;14:339-43.
6. Lapin SL, Auden SM, Goldsmith LJ, Reynolds AM. Effects of sevoflurane anaesthesia on recovery in children: a comparison with halothane. *Paediatr Anaesth*. 1999;9:299-304.
7. Welborn LG, Hannallah RS, Norden JM, Ruttimann UE, Callan CM. Comparison of emergence and recovery characteristics of sevoflurane, desflurane, and halothane in pediatric ambulatory patients. *Anesth Analg*. 1996;83:917-20.
8. Aouad MT, Nasr VG. Emergence agitation in children: an update. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2005;18:614-9.
9. Nicole A, Maurizio P, Bruno C, Roberta H, Paolo P. Premedication in children: A comparison of oral midazolam and oral clonidine. *Pediatr Anesth*. 2007;17:1143-9.
10. Manica J et al. *Anestesiologia: princípios e técnicas* 3ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2004; Gastão F.D. Neto. *Anestésicos venosos*; p.572-7
11. Davis PJ, Tome JA, McGowan Jr FX et al. Preanesthetic medication with intranasal midazolam for brief pediatric surgical procedures. Effect on recovery and hospital discharge times. *Anesthesiology*, 1995;82:2-5.
12. Griffith N, Howell S, Mason DG. Intranasal midazolam for premedication of children undergoing day-case anaesthesia: comparison of two delivery systems with assessment of intra-observer variability. *Br J Anaesth*, 1998;81:865-869.
13. Ljungman G, Kreuger A, Andreasson S et al. Midazolam nasal spray reduces procedural anxiety in children. *Pediatrics*, 2000;105:73-78.
14. Karl HW, Rosenberger JL, Larach MG et al. Transmucosal administration of midazolam for premedication of pediatric patients. Comparison of the nasal and sublingual routes. *Anesthesiology*, 1993;78:885-891.
15. Patiño L, Muñoz J. *Conceptos básicos ver anestesiología pediátrica*. 1.a 17.e. Sante Fe de Bogotá: Nueva Editorial; 1994. P. 329-46.
16. Tolksdorf W. Rectal, oral and nasal premedication using midazolam in children aged 1-6 years. *Anaesthesia*. 1991;40:661-7.
17. Peterson M. Making oral midazolam palatable for children. *Anesthesiology*. 1990;73:1053.
18. Coté CJ, Cohen IT, Suresh S et al. A comparison of three doses of a commercially prepared oral midazolam syrup in children. *Anesth Analg*. 2002 Jan;94(1):37-43.
19. Kain ZN, MacLaren J, McClain BC et al. Effects of age and emotionality on the effectiveness of midazolam

- administered preoperatively to children. *Anesthesiology*. 2007;107(4):545-52.
20. Viitanen H, Annila P, Viitanen M et al. Premedication with midazolam delays recovery after ambulatory sevoflurane anesthesia in children. *Anesth Analg*, 1999;89:75-9.
  21. Viitanen H, Annila P, Viitanen M et al. Midazolam premedication delays recovery from propofol-induced sevoflurane anesthesia in children 1-3 yr. *Can J Anaesth*, 1999;46:766-771.
  22. Araki H, Fujiwara Y, Shimada Y. Effect of flumazenil on recovery from sevoflurane anesthesia in children premedicated with oral midazolam before undergoing herniorrhaphy with or without caudal analgesia. *J Anesth*. 2005; 19:204-7.
  23. Kain ZN, Mayes L, Wang S et al. Parental presence and a sedative premedicant for children undergoing surgery: a hierarchical study. *Anesthesiology*, 2000;92:939-946.
  24. Lewyn MJ. Should parents be present while their children receive anesthesia? *Anesth Malpract Protect*, 1993;56-57.
  25. McGraw T, Kendrick A. Oral midazolam premedication and postoperative behavior in children. *Paediatr Anaesth*, 1998;8: 117-121.
  26. Kim YH, Yoon SZ, Lim HJ, Yoon SM. Prophylactic use of midazolam or propofol at the end of surgery may reduce the incidence of emergence agitation after sevoflurane anaesthesia. *Anaesth Intensive Care*. 2011 Sep;39(5):904-8.
  27. Voepel-Lewis T, Malviya S, Tait AR. A prospective cohort study of emergence agitation in the pediatric postanesthesia care unit. *Anesth Analg*. 2003;96:1625-30.
  28. Galford RE. Problems in anesthesiology: approach to diagnosis. Boston, MA: Little, Brown & Company. 1992. p. 341-3.
  29. Morgan GEJ et al. *Anestesiologia Clínica 3ª ed.* Rio de Janeiro: Revinter, 2006; Anestésicos inalatórios; p.113-4, 127.
  30. Scott GM, Gold JJ. Emergence delirium: a re-emerging interest. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain*. 2006;25:100-4.
  31. Sikich N, Lerman J. Development and psychometric evaluation of the pediatric anesthesia emergence delirium scale. *Anesthesiology*. 2004;100:1138-45.
  32. Steward DJ. A simplified scoring system for the post operative recovery room. *Can Anaesth Soc. J* 1975; 22: 111-2
  33. Morgan GEJ et al. *Anestesiologia Clínica 3ª ed.* Rio de Janeiro: Revinter, 2006; John F. Ryan, MD. Anestesia pediátrica; p.753
  34. Morgan GEJ et al. *Anestesiologia Clínica 3ª ed.* Rio de Janeiro: Revinter, 2006; Frederick A. Berry, MD. Recuperação pós-anestésica; p.825
  35. Manica J et al. *Anestesiologia: princípios e técnicas 3ª ed.* Porto Alegre: Artmed, 2004; João Abrão. Recuperação pós-anestésica; p.1148
  36. Manica J et al. *Anestesiologia: princípios e técnicas 3ª ed.* Porto Alegre: Artmed, 2004; Renato A. Saraiva. Farmacocinética dos anestésicos inalatórios; p.545.
  37. *Bulário Eletrônico da ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária:* <http://www4.anvisa.gov.br/BularioEletronico>. Acesso em 11/06/2012.
  38. Morgan GEJ et al. *Anestesiologia Clínica 3ª ed.* Rio de Janeiro: Revinter, 2006; Fisiologia respiratória e anestesia; p.446.
  39. Manica J et al. *Anestesiologia: princípios e técnicas 3ª ed.* Porto Alegre, Artmed 2004; João Abrão. Recuperação pós-anestésica; p. 1139-40

**Correspondência:** Daniel Said Fontanini Diniz - Hospital Escola de Itajubá -Rua Miguel Viana, 420. Bairro Morro Chic, - Itajubá – MG. CEP: 37500-080 Tel: (35)8803-7469 /9139-4153 E-mail: dr\_fontanini@yahoo.com.br