

A SEGURANÇA NO USO DE BENZODIAZEPÍNICOS EM PACIENTES PEDIÁTRICOS COM CRISES EPILÉPTICAS

Geovanna Rafaela de Vasconcelos Rocha^{1*}, Lidianne Torres Barbosa¹, Élissa Bianca Soares¹, Elton Felipe Monteiro Vespa de Lima¹, Verônica Liliane Marques da Silva¹, Jônatas Bezerra da Silva¹, Mardonny Bruno de Oliveira Chagas²

¹ Discente do Curso de Medicina, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE);

² Docente do Curso de Medicina, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE);

*geovanna.rocha@ufpe.br

RESUMO

As crises epilépticas são a emergência neurológica mais comum na pediatria, sendo mais prevalente entre crianças menores de 5 anos e apresentando maior gravidade em recém-nascidos pelas consequências associadas ao neurodesenvolvimento e pelo risco de mortalidade. Nesse sentido, o manejo desses quadros deve ser eficaz e imediato e os benzodiazepínicos são a classe farmacêutica de primeira escolha. Entretanto, sabe-se que esses fármacos apresentam inúmeros eventos adversos associados e, portanto, conhecer a segurança deles na terapêutica pediátrica é fundamental. Desse modo, objetiva-se revisar a literatura mais recente acerca dos benefícios e riscos associados ao uso de benzodiazepínicos para a resolução de crises epilépticas em crianças. Para isso, realizou-se uma revisão integrativa da literatura, por meio da aplicação de uma chave de busca nas bases de dados PubMed, ScienceDirect e BVS. Com isso, os estudos apontaram que a posologia e o tempo para iniciar a administração dos benzodiazepínicos diante de um quadro convulsivo pediátrico influenciam diretamente no sucesso terapêutico. Por isso, a ampla variedade de apresentações dos benzodiazepínicos permitem maior agilidade e facilidade na conduta e, em todas elas, deve-se atentar para a possibilidade de eventos adversos associados ao uso desses fármacos. Portanto, os benzodiazepínicos são medicações eficazes à resolução das crises epilépticas e devem ser iniciados em tempo oportuno e adequadamente à necessidade do paciente, desde que haja cautela aos eventos adversos associados.

PALAVRAS-CHAVE: benzodiazepinas; convulsões; pediatria.

INTRODUÇÃO

A crise epiléptica é uma manifestação clínica, causada por excessivas descargas neuronais, de modo paroxístico e síncrono. Por essa razão, pode-se apresentar como alterações comportamentais, sensitivas, as quais possuem diagnóstico mais difícil, ou motoras, caracterizando as crises convulsivas (BURNS *et al.*, 2017). Estima-se que de 4% a 10% das crianças apresentarão uma crise convulsiva até os 16 anos, ocasionada pela própria epilepsia ou ser secundária a outra patologia existente (AGARWAL; FOX, 2013). Por essa razão, na pediatria, essas crises são a emergência neurológica mais prevalente, variando de casos autolimitados a episódios fatais (BURNS *et al.*, 2017).

Isso porque, a depender de sua duração, uma crise epiléptica pode alterar os mecanismos ventilatórios do paciente a ponto de ocasionar um quadro de hipoxemia, além de outros distúrbios da homeostase potencialmente fatais. Nesses casos, elevam-se os riscos de danos sistêmicos e permanentes ao indivíduo. Desse modo, o controle dessas crises visa à prevenção dos danos neurológicos, bem como de complicações sistêmicas (rabdomiólise, hipoglicemias, hipotensão, entre outras) (BURNS *et al.*, 2017).

No manejo emergencial dessas crises, em crianças, adotam-se medidas de segurança para o paciente, como garantir a abertura das vias aéreas, monitoramento dos sinais vitais e da saturação de oxigênio, fornecimento de oxigenoterapia e realização de exames laboratoriais. Dentre as medidas farmacológicas, a primeira linha é a classe dos benzodiazepínicos, visando ao controle rápido da crise (BRITO; VASCONCELOS; ALMEIDA, 2017).

Os benzodiazepínicos são uma classe farmacológica que potencializa o efeito inibidor do ácido gama-aminobutírico (GABA) sobre o Sistema Nervoso Central (SNC). De modo mais específico, ao atuar sobre os receptores GABAA, esses fármacos elevam o influxo de íons cloreto por esse canal iônico, aumentando o limiar de excitação neuronal. Por isso, esses fármacos apresentam a capacidade de suprimir crises epilépticas e atuam como primeira escolha para o controle dessas crises na emergência (GOLAN *et al.*, 2014; BRITO; VASCONCELOS; ALMEIDA, 2017).

Apesar desse potencial resolutivo, os benzodiazepínicos apresentam riscos consideráveis a sua administração. Dentre eles, destacam-se a depressão respiratória e a hipotensão, fazendo necessário o monitoramento de pacientes sob uso dessas medicações. Ademais, esses riscos aumentam com a administração de várias doses dessas medicações, o que pode ser necessário para o controle de uma crise epiléptica (AGARWAL; FOX, 2013).

Nesse contexto, considerando o manejo adequado das crises epilépticas e o impacto delas sobre a homeostase, bem como a faixa etária de maior risco para ocorrência desses episódios, é fundamental compreender a segurança dos benzodiazepínicos como a primeira linha de ação farmacológica, especialmente no público pediátrico de até 16 anos.

OBJETIVO

Revisar o conhecimento atual acerca dos riscos e benefícios do uso de benzodiazepínicos para o controle de crises epilépticas em crianças e adolescentes de até 16 anos.

MATERIAL E MÉTODOS

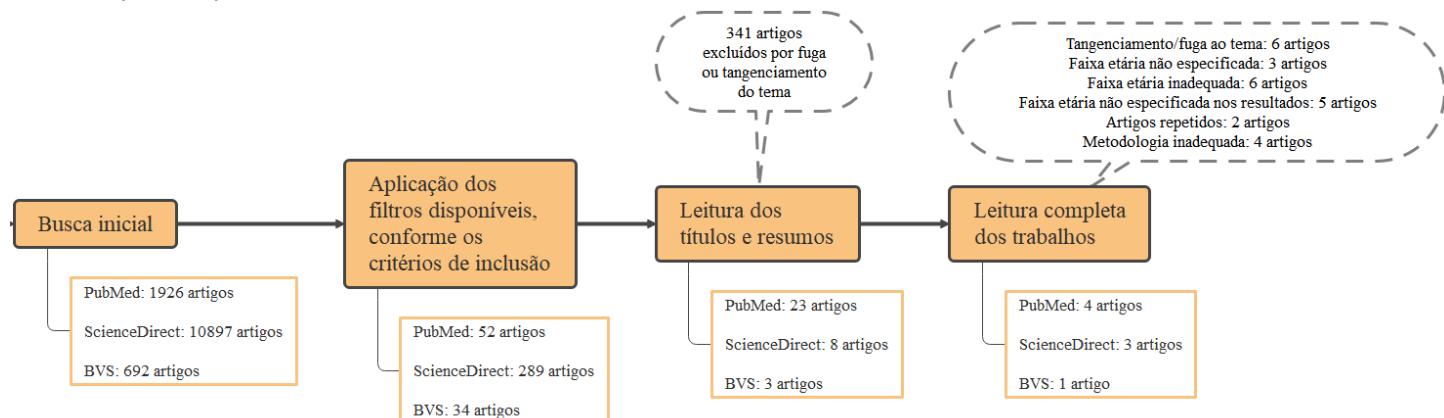
Este trabalho consiste em uma revisão integrativa da literatura, acerca do conhecimento atual sobre a segurança do uso de benzodiazepínicos no manejo das crises epilépticas pediátricas, realizada em novembro de 2022. Para isso, elaborou-se uma chave de busca composta pelos termos “Benzodiazepines”, “Seizures”, “Pediatrics”, “Newborn”, “Infant”, “Preschool” e “Child”, conforme os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS). Os cinco últimos termos foram relacionados entre si pelo operador booleano “OR” e aos demais termos pelo operador “AND”. Os termos “Benzodiazepines” e “Seizures” foram relacionados pelo operador “AND”. Em seguida, essa chave foi aplicada às bases de dados PubMed, ScienceDirect e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) para busca dos trabalhos relacionados ao tema.

Ademais, para a seleção dos trabalhos integrantes desta revisão, elencaram-se os seguintes critérios de inclusão: estudos publicados de 2015 a 2022, nos idiomas português, inglês ou espanhol e que se apresentaram disponíveis na íntegra e gratuitamente em suas respectivas bases de dados. Incluiu-se, ainda, ensaios clínicos (randomizados ou não), revisões sistemáticas e meta-análises que envolveram, entre as faixas etárias estudadas, crianças e adolescentes de até 16 anos. Nesse sentido, foram excluídos os artigos duplicados, que tangenciavam ou fugiam ao tema de pesquisa, assim como trabalhos não concluídos ou com metodologias diferentes das especificadas acima. Também excluiu-se trabalhos cuja faixa etária estudada não estava clara ou não era discriminada nos resultados. Por fim, meta-análises com atualizações mais recentes, selecionadas pela chave de busca, também foram excluídas.

Após a definição desses critérios, foram utilizados os filtros disponíveis nas bases supracitadas condizentes com os critérios de inclusão deste estudo para a primeira seleção dos componentes desta revisão. Em seguida, os pesquisadores realizaram a leitura dos títulos e resumos dos trabalhos restantes, realizando uma segunda seleção conforme os mesmos critérios. Por fim, foi realizada a leitura completa dos estudos restantes e, a partir disso, foram selecionados 8 trabalhos para compor esta revisão.

RESULTADOS

Com a aplicação da chave de busca nas bases especificadas acima, foram encontrados, ao todo, 13.515 trabalhos, estando 1.926 localizados na base PubMed, 10.897 na base ScienceDirect e 692 na base BVS. O detalhamento dos resultados, a partir da metodologia acima descrita, está na figura 1. Desse modo, foram selecionados, ao final, 8 trabalhos para integrar esta revisão de literatura (tabela 1).



Esquema 1. Processo de seleção dos artigos.

Tabela 1. Artigos selecionados para revisão integrativa.

| TÍTULO | AUTORES | ANO DE PUBLICAÇÃO | CONCLUSÕES PRINCIPAIS |
|--|---------------------|-------------------|--|
| Intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam for the prehospital treatment of status epilepticus in the pediatric population | WELCH <i>et al.</i> | 2015 | O midazolam intramuscular apresentou eficácia no controle das crises epilépticas no contexto pré-hospitalar, atuando como uma alternativa terapêutica. |

(continua)

Tabela 1. Artigos selecionados para revisão integrativa.

(continuação)

| TÍTULO | AUTORES | ANO DE PUBLICAÇÃO | CONCLUSÕES PRINCIPAIS |
|---|---------------------------|-------------------|--|
| Buccal, intranasal or intravenous lorazepam for the treatment of acute convulsions in children in Malawi: An open randomized trial: Le lorazépam par voie orale, intranasale ou intraveineuse pour le traitement des convulsions aiguës chez l'enfant au Malawi: étude ouverte randomisée | LISSAUER <i>et al.</i> | 2015 | O uso de lorazepam intranasal e bucal foi menos eficaz do que o lorazepam endovenoso para tratamento das crises convulsivas. |
| Association of Time to Treatment With Short-term Outcomes for Pediatric Patients With Refractory Convulsive Status Epilepticus. | GAÍNZA-LEIN <i>et al.</i> | 2018 | A demora para iniciar o tratamento com benzodiazepínicos associa-se a maior mortalidade pediátrica, bem como convulsões mais duradouras, hipotensão e necessidades de doses adicionais dos fármacos. |
| Population Pharmacokinetics and Exploratory Exposure-Response Relationships of Diazepam in Children Treated for Status Epilepticus | KU <i>et al.</i> | 2018 | Em decorrência da metabolização diferente do diazepam no organismo de crianças, é necessário adequar a posologia padrão do fármaco para esses pacientes. |
| The effect of early midazolam infusion on the duration of pediatric status epilepticus patients | ULUSOY <i>et al.</i> | 2019 | O início precoce do midazolam contribui para a redução no tempo de duração das crises epilépticas, incluindo o estado de mal epiléptico. |
| Comparative efficacy of anti-epileptic drugs for neonatal seizures: A network meta-analysis | XU <i>et al.</i> | 2021 | Em comparação com a lidocaína, o midazolam apresentou menor desempenho no controle das crises epilépticas, além de estar associado a maior risco de eventos adversos. |
| A Phase 3 open-label study of the efficacy, safety and pharmacokinetics of buccally administered midazolam hydrochloride for the treatment of status epilepticus in pediatric Japanese subjects | YOSHINAGA <i>et al.</i> | 2021 | Comparado aos tratamentos endovenosos, a solução oral de cloridrato de midazolam oferece uma administração mais fácil, o que pode reduzir o tempo de tratamento e, assim, minimizar as sequelas de convulsões prolongadas. |
| Safety of Diazepam Nasal Spray in Children and Adolescents With Epilepsy: Results From a Long-Term Phase 3 Safety Study | TARQUINIO <i>et al.</i> | 2022 | O spray nasal de diazepam consiste em uma apresentação segura desse medicamento, facilitando o manejo das crises epilépticas. |

DESENVOLVIMENTO

A crise epiléptica é uma manifestação clínica de disfunção neurológica e constitui uma emergência muito comum na pediatria. Em neonatos, a gravidade desse quadro é ainda maior, devido ao risco de deficiências do neurodesenvolvimento, atrelado às crises prolongadas, e até de mortalidade (XU *et al.*, 2021). Nesse contexto, a intervenção terapêutica de uma crise epiléptica deve ser imediata e eficaz, a fim de prevenir as morbididades associadas a episódios convulsivos prolongados, como maior risco de lesão neuronal (KU *et al.*, 2018). Para isso, os fármacos da classe dos benzodiazepínicos (BDZ) são a primeira escolha terapêutica para as crises epilépticas e a escolha do fármaco considera a eficácia, a segurança, a facilidade de administração e a ação prolongada (LISSAUER *et al.*, 2015).

Diante disso, os estudos apontam que a titulação adequada da dosagem do fármaco é fundamental para garantir sua eficácia e segurança. Nos quadros de estado de mal epiléptico, em que as convulsões são muito prolongadas, preconiza-se o uso do diazepam, o qual tem seu metabolismo dependente das enzimas CYP3A4 e CYP2C19. Essas enzimas são insuficientemente expressas em recém-nascidos e vão aumentando com o passar do tempo, de modo que exige uma adequação da dosagem utilizada nesses pacientes. Assim, atualmente, recomenda-se utilizá-lo na posologia de 200-600 ng/mL, mas os estudos apontam que a dosagem de 0,2 mg/kg, com um máximo de 8 mg, apresentou maior eficácia terapêutica (KU *et al.*, 2018). Desse modo, é necessário uma maior atenção das

pesquisas futuras quanto às dosagens terapêuticas desse fármaco, a fim de garantir a eficácia do tratamento com a maior segurança possível para o paciente.

Ademais, os estudos também têm investigado a eficácia do midazolam como medicamento de segunda escolha para as crises convulsivas em neonatos. Quando comparado à lidocaína, esse fármaco apresentou menor desempenho no controle das crises e como fármaco de segunda linha. Em relação ao levetiracetam, a longo prazo, o midazolam foi associado a maior risco de efeitos adversos. No entanto, a metanálise demonstrou que não havia divergência entre os estudos quanto à possibilidade de usar esse fármaco como segunda opção terapêutica (XU *et al.*, 2021).

Outro foco das pesquisas relacionadas aos benzodiazepínicos no manejo das crises epilépticas refere-se às vias de administração desses fármacos, pois sabe-se que é necessário optar pela mais fácil, rápida e eficaz possível. Nesse contexto, os estudos têm comparado os benefícios e malefícios das vias endovenosa (IV), intramuscular (IM), intranasal e bucal para administração dessas medicações (LISSAUER *et al.*, 2015; YOSHINAGA *et al.*, 2021; TARQUINIO *et al.*, 2022). Nesse intuito, uma pesquisa no Malawi com crianças de 2 meses a 14 anos comparou o uso de lorazepam por vias nasal, bucal e endovenosa. Foi demonstrado que, nas crianças que receberam a medicação por via endovenosa, as crises cessaram mais rápido e houve menor necessidade de uma segunda dose ou de fármacos adicionais para interromper a convulsão. Quanto ao risco de mortalidade, não houve diferenças significativas entre as vidas. Assim, as vias nasal e bucal são menos eficazes do que a endovenosa, mas são uma alternativa quando ela não for possível (LISSAUER *et al.*, 2015).

Mais recentemente, o spray nasal de diazepam foi avaliado em crianças de 6 a 17 anos e observou-se uma maior incidência de efeitos adversos emergentes do tratamento com essa forma de apresentação. Os efeitos relatados foram nasofaringite, infecção do trato respiratório superior, pirexia, sonolência e epistaxe, mas a maioria não esteve relacionada ao fármaco e sim à via de administração. Além disso, as crianças mais velhas, de 12 a 17 anos, pareciam mais propensas a apresentar tais efeitos, mas não houve relatos de efeitos graves associados ao tratamento (TARQUINIO *et al.*, 2022).

Em outro estudo, o diazepam foi comparado, com administração endovenosa, ao midazolam por via intramuscular. Observou-se que o midazolam era administrado mais rapidamente que o diazepam e apresentava um tempo total mais curto para o término das crises. No entanto, no tempo decorrido entre a infusão do fármaco e o final das crises, o diazepam IV apresentou melhor desempenho. Ademais, ambos os grupos avaliados não necessitaram de novas dosagens das medicações para controle dos quadros e em ambos houve um caso de evolução para o estado de mal epiléptico. Quanto aos efeitos adversos, relatou-se hipotensão nos pacientes em uso de midazolam IM e salivação, náusea, vômito e hiperatividade no grupo do diazepam IV, mas sem diferenças estatísticas significantes entre eles (PORTELA *et al.*, 2015).

Quando comparado a pacientes em uso de lorazepam endovenoso, indivíduos tratados com midazolam IM apresentaram menor recorrência das crises, além de menor necessidade de intubação e de internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Em contrapartida, 71,6% dos pacientes que receberam lorazepam IV apresentaram controle da crise antes de chegar às unidades de pronto-socorro, contra 68,3% dos pacientes em uso de midazolam IM (WELCH *et al.*, 2015). Assim, é possível observar que, apesar de apresentar um menor índice de falha terapêutica e de efeitos adversos, o midazolam intramuscular têm um início de ação mais lento se comparado aos benzodiazepínicos administrados por via endovenosa.

Ademais, outra via de administração avaliada é a bucal. Yoshinaga e colaboradores (2021) avaliaram o desempenho da solução oral de midazolam e perceberam que 84% dos indivíduos estudados (21 pacientes) apresentaram resolução da crise em um período de 10 minutos após administração do fármaco e apenas 01 paciente apresentou recorrência em 30 minutos. Além disso, 25 pacientes perderam a consciência antes do medicamento e desses, 60% recuperou a vigília em 10 minutos, 68% recuperou em 30 minutos e 76%, em 02 horas após a medicação. Por fim, a incidência de efeitos adversos emergentes do tratamento foi baixa, com três pacientes relatando um ou mais eventos (YOSHINAGA *et al.*, 2021).

Por fim, outro ponto fundamental no manejo da epilepsia pediátrica é o tempo de início da droga terapêutica. Nesse contexto, pacientes que iniciaram as crises em âmbito hospitalar, após a infusão de midazolam, apresentaram convulsões de menor duração em comparação com indivíduos que manifestaram o quadro fora dos serviços de saúde. Além disso, a infusão precoce desse fármaco se associou com menor duração do estado de mal epiléptico e o relato de efeitos adversos graves foi incomum nesses pacientes (ULUSOY *et al.*, 2019). Em contrapartida, quando não realizado em tempo oportuno, o uso desses fármacos associa-se a maiores índices de mortalidade, hipotensão, aumento do tempo de convulsões e a necessidade de doses adicionais dos fármacos (GAÍNZA-LEIN *et al.*, 2018).

CONCLUSÕES

A utilização de benzodiazepínicos é fundamental para o manejo mais seguro e eficaz das crises epilépticas pediátricas. Existem diversas vias possíveis para a administração desses fármacos, com destaque para a via endovenosa, principalmente para a obtenção de uma rápida resposta terapêutica. Porém, mediante um paciente com difícil acesso a essa via, as vias intramuscular e oral se apresentam como opções viáveis e bastante eficazes. Nesse ínterim, os efeitos adversos associados a esses fármacos foram pouco relatados nos estudos selecionados, mas devem ser alvo da atenção dos profissionais responsáveis pela conduta desses pacientes. Por fim, são necessários mais estudos acerca dos riscos que os benzodiazepínicos oferecem a pacientes pediátricos.

REFERÊNCIAS

AGARWAL, M.; FOX, S. M. Pediatric Seizures. **Emergency Medicine Clinics Of North America**, [s.l.], v. 31, n. 3, p. 733-754, ago. 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2013.04.001>. Acesso em: 21 nov. 2022.

BRITO, A. R.; VASCONCELOS, M. M.; ALMEIDA, S. S. de A. Convulsões. **Rev. Ped. SOPERJ**, v. 17, n. 1, p. 56-62, dez. 2017.

BURNS, D. A. R. *et al.* **Tratado de pediatria**: Sociedade Brasileira de Pediatria. 4. ed. Barueri: Manole, 2017.

GAÍNZA-LEIN, M. *et al.* Association of Time to Treatment With Short-term Outcomes for Pediatric Patients With Refractory Convulsive Status Epilepticus. **Jama Neurology**, [s.l.], v. 75, n. 4, p. 410, 1 abr. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.4382>. Acesso em: 02 dez. 2022.

GOLAN, D. E. *et al.* **Princípios de farmacologia**: a base fisiopatológica da farmacoterapia. 3. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2014.

LISSAUER, S. *et al.* Buccal, intranasal or intravenous lorazepam for the treatment of acute convulsions in children in Malawi: an open randomized trial. **African Journal Of Emergency Medicine**, [s.l.], v. 5, n. 3, p. 120-126, set. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.afjem.2015.03.001>. Acesso em: 02 dez. 2022.

KU, L. C. *et al.* Population Pharmacokinetics and Exploratory Exposure-Response Relationships of Diazepam in Children Treated for Status Epilepticus. **Cpt: Pharmacometrics & Systems Pharmacology**, [s.l.], v. 7, n. 11, p. 718-727, 28 set. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/psp4.12349>. Acesso em: 02 dez. 2022.

PORTELA, J. L. *et al.* Intramuscular midazolam versus intravenous diazepam for treatment of seizures in the pediatric emergency department: a randomized clinical trial. **Medicina Intensiva**, [s.l.], v. 39, n. 3, p. 160-166, abr. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medint.2014.04.003>. Acesso em: 02 dez. 2022.

TARQUINIO, D. *et al.* Safety of Diazepam Nasal Spray in Children and Adolescents With Epilepsy: results from a long-term phase 3 safety study. **Pediatric Neurology**, [s.l.], v. 132, p. 50-55, jul. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2022.04.011>. Acesso em: 02 dez. 2022.

ULLUSOY, E. *et al.* The effect of early midazolam infusion on the duration of pediatric status epilepticus patients. **Seizure**, [s.l.], v. 71, p. 50-55, out. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.seizure.2019.06.011>. Acesso em: 02 dez. 2022.

YOSHINAGA, H. *et al.* A Phase 3 open-label study of the efficacy, safety and pharmacokinetics of buccally administered midazolam hydrochloride for the treatment of status epilepticus in pediatric Japanese subjects. **Epilepsy Research**, [s.l.], v. 174, p. 106651, ago. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2021.106651>. Acesso em: 02 dez. 2022.

WELCH, R. *et al.* Intramuscular midazolam versus intravenous lorazepam for the prehospital treatment of status epilepticus in the pediatric population. **Epilepsia**, [s.l.], v. 56, n. 2, p. 254-262, 17 jan. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/epi.12905>. Acesso em: 02 dez. 2022.

XU, Z. *et al.* Comparative efficacy of anti-epileptic drugs for neonatal seizures: a network meta-analysis. **Pediatrics & Neonatology**, [s.l.], v. 62, n. 6, p. 598-605, nov. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2021.06.005>. Acesso em: 02 dez. 2022.