

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE

**USO DE SULFATO DE MAGNÉSIO EM PACIENTES
COM ASMA AGUDA GRAVE EM SALA DE
EMERGÊNCIA PEDIÁTRICA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

MILTON GROSS JÚNIOR

Porto Alegre, Brasil
2020

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE

**USO DE SULFATO DE MAGNÉSIO EM PACIENTES
COM ASMA AGUDA GRAVE EM SALA DE
EMERGÊNCIA PEDIÁTRICA**

Milton Gross Júnior

Orientador: Dr. Paulo Roberto Antonacci Carvalho

Coorientadora: Dra. Patrícia Miranda Lago

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil
2020

CIP - Catalogação na Publicação

Gross Júnior, Milton
USO DE SULFATO DE MAGNÉSIO EM PACIENTES COM ASMA
AGUDA GRAVE EM SALA DE EMERGÊNCIA PEDIÁTRICA / Milton
Gross Júnior. -- 2020.
53 f.
Orientador: Paulo Roberto Antonacci Carvalho.

Coorientadora: Patrícia Miranda Lago.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Asma. 2. Pediatria. 3. Sulfato de Magnésio. 4.
Medicina de Emergência Pediátrica. I. Carvalho, Paulo
Roberto Antonacci, orient. II. Lago, Patrícia
Miranda, coorient. III. Título.

Milton Gross Júnior

Uso de sulfato de magnésio em pacientes com asma aguda grave em sala de emergência pediátrica

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente, à Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente.

Porto Alegre,..... de de 2020.

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação **Uso de sulfato de magnésio em pacientes com asma aguda grave em sala de emergência pediátrica**, elaborada por Milton Gross Júnior, como requisito parcial para a obtenção do Grau de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente.

Comissão Examinadora:

Prof. Dr. Paulo José Cauduro Maróstica
(Prof. Titular FAMED, Médico HCPA, Docente PPGSCA-UFRGS)

Prof^a. Dr^a. Cinara Andreolio
(Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre)

Prof. Dr. Francisco Bruno
(Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul)

Prof. Dr. Paulo Roberto Antonacci Carvalho – Orientador
(Prof. Titular FAMED, Médico UTI Pediátrica do HCPA, Docente PPGSCA-UFRGS)

DEDICATÓRIA

Às crianças que nos lembram a cada dia como devemos nos portar no agir; com a inocência das ações, com a pureza do coração e com a humildade de espírito. “Deixem vir a mim as crianças e não as impeçam; pois o Reino dos céus pertence aos que são semelhantes a elas”. (Mateus, 19:14)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ser essencial em minha vida, força presente em todos os momentos.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Paulo Roberto Antonacci Carvalho e à minha coorientadora, Prof^a. Dr^a. Patrícia Mirando Lago, pelo incentivo à realização desta pesquisa e direcionamento para busca de mais conhecimento. Agradeço a disponibilidade para a realização de encontros para discussões e principalmente pelo acolhimento realizado por ambos.

Agradecimento em especial a equipe da emergência pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em sua totalidade, colegas pediatras, equipe de enfermagem, técnicos de enfermagem e demais serviços que auxiliam no atendimento às crianças.

Agradecimento aos pacientes e familiares que contribuíram para que essa pesquisa fosse realizada e oportunizaram a coleta dos dados necessários.

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente e em especial a coordenadora Prof^a. Elsa Regina Justo Giugliani, abrangendo a todos que trabalham arduamente para o ensino e pesquisa.

À minha família, pela compreensão da necessidade de deslocamento para outra cidade para a realização dessa pesquisa justificando os muitos momentos em que não pude estar presente nas atividades familiares. Agradeço o apoio pela minha decisão.

Às minhas amigas e colegas Bianca Zandoná, Gabriela Fontanella Biondo e Lais Rodrigues Gerzson pela participação e auxílio durante a elaboração deste projeto.

Aos meus pacientes com quem venho aprendendo a cada dia na prática diária pediátrica.

A todas as pessoas, que, de alguma maneira, colaboraram para a realização desse projeto.

EPÍGRAFE

“Não é o conhecimento, mas o ato de aprender, não a posse, mas o ato de chegar lá, que concede a maior satisfação”. (Carl Friedrich Gauss)

RESUMO

Introdução: A asma é uma doença crônica e de alta prevalência com importante morbimortalidade. O uso do sulfato de magnésio endovenoso contínuo está indicado aos casos refratários ao manejo inicial em sala de emergência pediátrica. **Objetivo:** Analisar o uso de sulfato de magnésio em crianças com asma aguda grave que internaram em sala de emergência. **Métodos:** Estudo de coorte prospectiva. Foram analisados todos os pacientes que receberam sulfato de magnésio endovenoso contínuo em 4 horas a uma dose de 50mg/kg/h para tratamento de crise de asma aguda grave refratária ao manejo inicial, no período de 2017 a 2019. Foi observado resposta clínica, nível sérico de magnésio e eventos adversos. **Resultados:** Dos 40 pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade, 60% foram do sexo masculino e 40% do sexo feminino, com uma mediana de idade de 3 anos. Não houve descrição de eventos adversos durante e após a administração do sulfato de magnésio. Comparando o escore clínico de Wood-Downes modificado antes da administração do sulfato de magnésio (variação de 3-6) e após o fim da infusão do sulfato de magnésio (variação de 5-0) foi observada melhora clínica significativa ($p < 0,001$). Os níveis séricos de magnésio obtidos ao final da infusão variaram de 3,3-5,6 mg/dL, adequados como terapêuticos. A mediana do tempo de internação em emergência pediátrica foi de 2 dias. Não houve óbitos e nenhum dos pacientes necessitou ventilação mecânica. **Conclusões:** Com base nesse estudo, a utilização do sulfato de magnésio endovenoso contínuo (dose 50 mg/kg/h em 4 horas) mostrou-se segura e pode ser uma terapia adjuvante satisfatória no manejo da asma grave após falha inicial.

Palavras-chave: Asma. Pediatria. Sulfato de Magnésio. Medicina de Emergência Pediátrica.

ABSTRACT

Introduction: Asthma is a chronic and highly prevalent disease with significant morbidity and mortality. The use of continuous intravenous magnesium sulfate is indicated for cases refractory to initial management in a pediatric emergency room.

Objective: To analyze the use of magnesium sulfate in children with acute severe asthma who were admitted to the emergency room. **Methods:** This is a prospective cohort study. All patients who received continuous intravenous magnesium sulfate during 4 hours at a dose of 50mg/kg/h were analyzed for the treatment of severe acute asthma attacks refractory to the initial management, from 2017 to 2019. Clinical response, serum magnesium level and adverse events were observed. **Results:** Of the 40 patients who met the eligibility criteria, 60% were male and 40% female, with a median age of 3 years. There was no description of adverse events during and after the administration of magnesium sulfate. Comparing the modified Wood-Downes clinical score before magnesium sulfate administration (range 3-6) and after the end of magnesium sulfate infusion (range 5-0), significant clinical improvement was observed ($p < 0.001$). The serum magnesium levels obtained at the end of the infusion ranged from 3.3 to 5.6 mg/dL, which are suitable as therapeutics. The median length of stay in a pediatric emergency was 2 days. There were no deaths and none of the patients required mechanical ventilation. **Conclusions:** Based on this study, the use of continuous intravenous magnesium sulfate (dose of 50 mg/kg/h during 4 hours) proved to be safe and can be a satisfactory adjunctive therapy in the management of severe asthma after initial failure.

Key words: Asthma. Pediatrics. Magnesium Sulfate. Pediatric Emergency Medicine.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 — Escore clínico para a avaliação da intensidade da crise asmática em crianças (escore de Wood-Downes modificado).....	29
Figura 2 — Fluxograma da população do estudo.	31
Figura 3 — Correlação do escore clínico de Wood-Downes antes e depois das 4 horas de infusão do sulfato de magnésio contínuo.....	32
Figura 4 — Correlação do percentual de variação do escore clínico de Wood-Downes com a idade em anos.....	33
Figura 5 — Correlação do percentual de variação do escore clínico de Wood-Downes com o nível sérico de magnésio ao final da infusão contínua de 4 horas de sulfato de magnésio.....	34
Figura 6 — Correlação do percentual de variação do escore clínico de Wood-Downes com o tempo de internação em emergência pediátrica.....	35

LISTA DE ABREVIATURAS

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
dL	Decilitro
Ex.	Exemplo
GINA	<i>The Global Initiative for Asthma</i>
h	Hora
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IoMg	Magnésio ionizado
kg	Quilograma
Mg	Magnésio sérico
mg	Miligramas
MgSO ₄	Sulfato de magnésio
mL	mililitro
p	Probabilidade de significância
SUS	Sistema Único de Saúde
UEP	Unidade de Emergência Pediátrica
USD	<i>United States Dollar</i> , ou seja, dólar dos Estados Unidos ou dólar americano
UTIP	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	iv
AGRADECIMENTOS.....	v
EPÍGRAFE.....	vi
RESUMO	vii
ABSTRACT	viii
LISTA DE FIGURAS	ix
LISTA DE ABREVIATURAS	x
SUMÁRIO.....	xi
1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	18
3 JUSTIFICATIVA.....	23
4 OBJETIVOS	24
4.1 OBJETIVO GERAL	24
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	24
5 HIPÓTESE.....	25
6 METODOLOGIA	26
6.1 DELINEAMENTO	26
6.2 LOCAL	26
6.3 PERÍODO	27
6.4 SELEÇÃO DOS PACIENTES.....	27
6.4.1 População	27
6.4.2 Critérios de elegibilidade	27
6.4.2.1 Critérios de inclusão.....	27
6.4.2.2 Critérios de exclusão.....	27

6.5 CÁLCULO AMOSTRAL	28
6.6 COLETA DE DADOS	28
6.7 VARIÁVEIS.....	29
6.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	29
6.9 ASPECTOS ÉTICOS	30
7 RESULTADOS.....	32
8 DISCUSSÃO	38
9 CONCLUSÃO.....	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	42
ANEXO A — ASMA AGUDA GRAVE (CRIANÇAS > 2 ANOS):	
PROTOCOLO – SULFATO DE MAGNÉSIO.....	44

1 INTRODUÇÃO

A asma é uma doença crônica, de abrangência global e de alta prevalência com importante morbimortalidade, sendo a terceira causa de hospitalizações em crianças abaixo de 15 anos. O Brasil é um dos países com maior prevalência desta doença em crianças, incluindo a forma mais grave. No Sul do Brasil, 20% das crianças em idade escolar possuem diagnóstico de asma e em muitas delas a doença não está controlada, levando a limitação da prática de atividade física e aumentando os índices de absenteísmo escolar e hospitalizações (CARDOSO *et al.*, 2017; IRAZUZTA; CHIRIBOGA, 2017; PONTE *et al.*, 2007).

Com base em informações coletadas e analisadas no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), nos anos de 2008 a 2013 o Brasil apresentou uma redução de 10% do número absoluto de óbitos por asma e uma redução de 36% das hospitalizações. Entretanto, em alguns centros, a taxa de mortalidade em pacientes internados aumentou significativamente nesse período, chegando ao valor expressivo de 25%. O tempo médio de internação por asma, por outro lado, manteve-se em torno de 3 dias (CAVALCANTI *et al.*, 2013; CARDOSO *et al.*, 2017; PONTE *et al.*, 2007).

São inúmeros os pacientes que vivem com a asma não controlada, a qual, além de prejudicar a qualidade de vida, resulta em custos a sociedade. Com base nos dados do DATASUS de 2008 a 2013, apesar de apenas 20% dos pacientes asmáticos apresentarem a forma grave da doença, estes pacientes consumiram 80% dos recursos destinados à asma. Por exemplo, por mais que os custos ao Sistema Único de Saúde devido às internações por asma diminuíram, chegaram a valores expressivos de 170 milhões de dólares americanos (USD). A média de custo de cada hospitalização, por sua vez, chegou a 160,00 USD - valor semelhante em todas as regiões do Brasil (CARDOSO *et al.*, 2017; PONTE *et al.*, 2007).

A asma possui uma fisiopatologia complexa. Na maioria dos casos ocorre inicialmente uma ativação antígeno mediada das células epiteliais associada a uma infiltração das células circulantes da via aérea, liberando transmissores que intensificam as células inflamatórias locais. Essa primeira reação desencadeia a contração da musculatura lisa gerando broncoespasmo. Esse processo avança, levando ao edema das vias aéreas e a lesão da mucosa, comprometendo dessa maneira a camada protetora do epitélio. A diminuição da produção do muco epitelial expõe os nervos terminais a estimulação colinérgica excessiva, exacerbando o broncoespasmo. Conforme esse mecanismo progride, resulta em heterogeneidade pulmonar com piora do broncoespasmo. Áreas com obstrução de muco e atelectasia se alternam com áreas de hiperinsuflação provocadas pela retenção de ar. O efeito combinado desses processos leva a desproporção ventilação-perfusão, expressa através de hipoxemia. A retenção de ar também faz com que o diafragma perca sua área de aposição, produzindo um esforço ineficaz. O trabalho ventilatório, dessa maneira, aumenta demasiadamente, evidenciado pela presença de retrações subesternais inspiratórias (IRAZUZTA; CHIRIBOGA, 2017).

A asma é definida como uma doença inflamatória reversível, caracterizada por uma obstrução difusa da via aérea inferior devido à inflamação, edema, broncoespasmo e produção de muco. A maioria dos casos severos ocorrem após uma exposição a algum alérgeno ou infecção viral da via aérea superior, podendo também ser desencadeada pelo exercício físico. As crianças geralmente apresentam um quadro clínico de tosse, sibilância, aumento do tempo expiratório e esforço respiratório moderado associado à um leve estado hipoxêmico e desidratação (IRAZUZTA; CHIRIBOGA, 2017; GRIFFITHS; KEW, 2016).

Os sintomas da asma variam em frequência e em gravidade podendo causar sintomas crônicos diários e exacerbações. Exacerbação é definida como a piora aguda dos sintomas da asma. O tratamento consiste no controle dos sintomas diários e na prevenção das exacerbações.

Atualmente existem esquemas terapêuticos para o controle da asma. O uso regular de corticoide inalatório, por exemplo, está relacionado com a diminuição da presença de sintomas da asma e exacerbações, conseqüentemente reduzindo internações e óbitos. Medidas não medicamentosas são importantes também para o manejo da asma. Suporte psicológico, educação sobre a doença e planos de manejo auxiliam muito os pacientes na adesão ao tratamento e cuidados sobre a doença diminuindo a frequência de exacerbações e apresentando melhores controles dos sintomas (GRIFFITHS; KEW, 2016; PONTE *et al.*, 2007).

A gravidade da exacerbação da asma, pode ser estipulada em pronto atendimento pediátrico, por meio de uma avaliação clínica através de parâmetros subjetivos e objetivos. Os parâmetros subjetivos compreendem: sibilância, tiragem, frequência cardíaca e respiratória e a presença de dispneia. Já os parâmetros objetivos, compreendem a gasometria arterial, oximetria de pulso e provas de função pulmonar. Com o passar dos anos surgiu a necessidade da criação de escores clínicos, com o objetivo de classificar a gravidade da exacerbação da asma, assim como, avaliar a resposta ao tratamento proposto e instituir prognóstico (PAES *et al.*, 2002).

Segundo o estudo de *Paes* e colaboradores (2002), Wood-Downes caracteriza-se como um escore clínico validado, reprodutível e, portanto, útil para a avaliação de gravidade da exacerbação de um quadro de asma. Já o estudo de *Paro e Rodrigues* (2005) apresenta um escore de Wood-Downes modificado que avalia a gravidade de um quadro agudo de exacerbação da asma em crianças. Esse escore compõe um grupo de variáveis categóricas, algumas delas subjetivas, expresso através de um valor numeral. O escore é composto por cinco itens de avaliação como cor da pele, frequência respiratória, uso de musculatura acessória, ausculta pulmonar e nível de consciência. Os parâmetros são classificados em uma escala de 0 a 2, com gravidade crescente. Somando esses valores se obtém o escore de cada momento da avaliação. Valores do escore entre 1-2 são classificados como crise aguda leve, 3-4 moderada

a grave e maior ou igual a 5 classificados como crise aguda grave — insuficiência respiratória iminente (PAES *et al.*, 2020; PARO E RODRIGUES, 2005).

Grande parte da população não consegue ter acesso às medicações para controle da asma. Esse fato associado à cronicidade da doença e baixa adesão de muitos pacientes a terapêutica preventiva resulta em um número exagerado de pacientes procurando atendimento em pronto socorros para tratamento das exacerbações. O tratamento inicial destes pacientes em sala de emergência inclui oxigenoterapia, soroterapia endovenosa, uso de corticosteroides, uso de beta-2-adrenérgicos (ex: salbutamol) associados a anticolinérgicos muscarínicos (ex: ipratrópio) e uso de sulfato de magnésio endovenoso (IRAZUZTA; CHIRIBOGA, 2017; ROWE *et al.*, 2000).

A primeira publicação do uso do sulfato de magnésio para tratamento de asma já tem mais de 60 anos, embora relatos da sua utilização datam desde o ano de 1936. Somente em 1989, Skobeloff et al. publicou um estudo sobre os seus benefícios nas exacerbações da asma. Muitas publicações subsequentes demonstraram a efetividade do sulfato de magnésio, tanto nas abordagens em departamentos de emergências como em unidades de terapia intensiva. O sulfato de magnésio ainda não está incluído nos protocolos de manejo de asma aguda da grande maioria dos serviços de emergência pediátrica e até mesmo em muitas delas não faz parte de sua rotina clínica. (EGELUND, 2013; GRIFFITHS; KEW, 2016; IRAZUZTA; CHIRIBOGA, 2017; TORRES, 2012).

Evidências atuais não indicam o uso rotineiro de sulfato de magnésio intravenoso em todos os pacientes com asma aguda que se apresentam no pronto-socorro. Seu papel é de uma terapia adjuvante ao manejo inicial da asma aguda grave, definida como aquela que não responde a doses repetidas de beta-adrenérgicos. Essas observações nos levam a sugerir que a falha à resposta ao tratamento inicial com broncodilatadores pode ser um método apropriado

para identificar aqueles pacientes aos quais podem se beneficiar com o uso do sulfato de magnésio endovenoso em sala de emergência (GRIFFITHS; KEW, 2016; IRAZUZTA; CHIRIBOGA, 2017; JARDIM, 2007; ROWE *et al.*, 2000).

2 REVISÃO DE LITERATURA

Em sua versão de 2018, *the Global Initiative for Asthma* (GINA) considera o sulfato de magnésio como tratamento com nível A de evidência em crianças que não responderam ao tratamento padrão após a primeira hora. Entretanto, seu papel ainda não está bem estabelecido em crianças menores de 5 anos devido a falta de estudos, apesar de que em crianças acima de 2 anos possa ser utilizado. Alguns ensaios clínicos randomizados que excluíram pacientes com asma mais grave não demonstraram benefício da associação do sulfato de magnésio endovenoso ou administrado em nebulização em comparação ao grupo placebo no tratamento de rotina de exacerbações da asma (ASTHMA, 2018).

Uma recente revisão realizada por Griffiths; Kew (2016), relata que uma dose única de sulfato de magnésio endovenoso pode ser considerada para crianças acima de 5 anos com asma aguda grave em que não houve resposta a terapia broncodilatadora inalatória e àquelas com risco de vida ou próximas a uma asma fatal. Outros dois ensaios clínicos (Ciarallo 1996; Ciarallo 2000) demonstraram melhora significativa na função pulmonar em crianças que receberam uma dose única de 25mg/kg ou 40mg/kg de sulfato de magnésio em comparação com placebo. (GRIFFITHS; KEW, 2016; TORRES, 2012).

Estudos com a população pediátrica são poucos e limitados devido a dificuldade na medida da função pulmonar em crianças pequenas e da não cooperação das crianças maiores, por isso grande parte dos estudos até o momento foram realizados com a população adulta. Apesar disso, o sulfato de magnésio é comumente utilizado na prática clínica pediátrica. Em uma pesquisa realizada com 183 consultores da emergência pediátrica do Reino Unido e Irlanda, 94,5% relataram usá-lo para o tratamento de sibilância aguda e quase um terço relatou

utilizá-lo como agente intravenoso de primeira linha (EGELUND, 2013; GRIFFITHS; KEW, 2016; IRAZUZTA; CHIRIBOGA, 2017; TORRES, 2012).

Na crise de asma aguda, ocorre um estreitamento da musculatura lisa da via aérea associado a um edema gerado pela inflamação local. Drogas broncodilatadoras podem ser utilizadas para relaxar os músculos e abrir a via aérea, e os corticoides podem ser utilizados para reduzir o processo inflamatório. O sulfato de magnésio, por sua vez, é uma droga que afeta tanto a musculatura da via aérea quanto reduz o processo inflamatório. Seu mecanismo de ação deve-se à suas propriedades espasmolíticas, ou seja, o magnésio ionizado sérico acima dos níveis fisiológicos produz um bloqueio transitório dos canais de cálcio regulados pelo receptor N-metil-D-aspartato, gerando relaxamento muscular. O bloqueio da entrada do cálcio na musculatura lisa da via aérea interfere na contração da musculatura lisa, induzindo a broncodilatação. Além disso, o sulfato de magnésio possui efeito na inibição da liberação de acetilcolina pelos terminais do nervo motor, inibindo a liberação de histamina dos mastócitos, diminuindo assim a produção de muco pelas glândulas secretoras (EGELUND, 2013; GRIFFITHS; KEW, 2016; IRAZUZTA; CHIRIBOGA, 2017; IRAZUZTA, 2016; ROWE, 2000; TORRES, 2012).

A maior parte do magnésio sérico está ligada à albumina, apesar da forma do magnésio ionizado (forma livre) ser a forma farmacologicamente ativa na asma. O magnésio ionizado (IoMg) representa 55% do magnésio extracelular, entretanto, em pacientes com asma grave a relação Mg/IoMg está adversamente alterada. Esse é um dos fatores que levaram a realização de estudos com doses maiores de sulfato de magnésio para terapêutica de variadas patologias clínicas nas últimas décadas (IRAZUZTA; CHIRIBOGA, 2017).

O sulfato de magnésio é uma droga barata e de ampla disponibilidade, possui um rápido pico de ação e similarmente uma rápida eliminação renal. Seu uso caracteriza-se como desafio

terapêutico, devido ao fato de que a reabsorção tubular renal do magnésio está em sua capacidade máxima quando os níveis séricos estão normais e a depuração renal aumenta linearmente com o aumento da concentração do magnésio sérico. Dessa forma podemos concluir que a taxa de infusão da medicação é fator determinante para manter um nível sérico de magnésio aumentado durante infusão em comparação com a dose total ou tempo de duração da infusão (EGELUND, 2013; GRIFFITHS; KEW, 2016; IRAZUZTA; CHIRIBOGA, 2017; IRAZUZTA, 2016; ROWE, 2000).

A dose ideal do sulfato de magnésio para crise de asma grave ainda não está bem estabelecida na literatura, variando de 25-100 mg/kg em bolus, não ultrapassando a uma dose máxima de 2000 mg independente do peso da criança. Segundo *The British National Formulary for Children*, aconselha a utilização de uma dose de 40-75mg/kg, não excedendo a dose máxima de 2 gramas, administrado via endovenosa por 20 minutos. Rowe et al. conclui que a dose indicada para adultos compreende 2 gramas em bolus de 20 minutos e uma dose de 25-100 mg/kg para crianças pode ser administrada. A atualização de 2018 da GINA, por sua vez, relatou que a utilização em uma única dose de 40-50 mg/kg em infusão lenta de 20-60 minutos está indicada em casos refratários a primeira linha terapêutica (ASTHMA, 2018; EGELUND, 2013; GRIFFITHS; KEW, 2016; IRAZUZTA; CHIRIBOGA, 2017; IRAZUZTA, 2016; ROWE, 2000).

A infusão contínua de magnésio em altas doses tem sido utilizada em pacientes em variadas situações clínicas no decorrer dos últimos anos. A estratégia foi sempre manter um nível sérico terapêutico consistente para compensar a rápida eliminação renal. Um estudo realizado por *Glover et al.* buscou avaliar o perfil de segurança do sulfato de magnésio endovenoso em crianças. Esse estudo não demonstrou presença de efeitos colaterais significativos e analisando os resultados coletados, obtiveram níveis de magnésio sérico ao final

da infusão valores de $4,4 \pm 0,8$ mg/dL. Entretanto os autores descreveram grupos heterogêneos com ampla variação em doses e regimes de duração (bolus e infusão contínua). Após várias análises de regimes, por consenso, foi adotado o regime de 50mg/Kg/h em 4 horas. Realizado estudos subsequentes com esse novo regime, os quais demonstraram similaridades nos níveis séricos de magnésio ao final da infusão em comparação aos encontrados no primeiro estudo (EGELUND, 2013; GRIFFITHS; KEW, 2016; IRAZUZTA, 2016; ROWE, 2000).

Um estudo mais recente, realizado por Irazuzta e Chiriboga (2017), demonstrou que a utilização do sulfato de magnésio a uma dose de 50mg/kg/h por 4 horas em comparação ao tratamento em bolus (50mg/kg/h em 1 hora), ambos em uma diluição com soro fisiológico 0,9% a uma concentração de 10mg/mL, apresentou melhores índices no tempo de evolução da doença, melhora da função pulmonar, redução na taxa de hospitalização e em um melhor custo-benefício. Em um outro estudo, *Torres e tal*, demonstrou que a infusão de sulfato de magnésio durante a primeira hora de hospitalização em pacientes asmáticos grave reduziu significativamente a porcentagem de crianças que necessitaram suporte ventilatório mecânico (EGELUND, 2013; GRIFFITHS; KEW, 2016; IRAZUZTA; CHIRIBOGA, 2017; IRAZUZTA, 2016; ROWE, 2000).

Sabemos que a monitorização de eventos adversos é comum quando estamos avaliando a eficácia de uma medicação. O sulfato de magnésio induz à fraqueza muscular e a vasodilatação, com risco de evoluir para insuficiência respiratória e hipotensão, sendo estes os efeitos adversos mais temidos, associados na literatura com níveis séricos muito mais elevados (>12 mg/dL). Por outro lado, sensação de ardência e rubor na via de aplicação e cansaço físico são os efeitos adversos mais comuns. Apesar de muitos estudos demonstrarem poucos efeitos colaterais ou nenhum, existe ainda muito receio ao uso desta medicação pelos intensivistas e

emergencistas pediátricos (EGELUND, 2013; GRIFFITHS; KEW, 2016; IRAZUZTA *et al.*, 2016; PIVA; GARCIA, 2015; ROWE, 2000).

Embora os consensos atuais defendam o uso do sulfato de magnésio endovenoso no tratamento da asma aguda grave, até o momento está claro que a literatura tem mostrado resultados conflitantes. Por mais que as evidências em alguns estudos da eficiência do MgSO₄ foram de baixa qualidade, associados em alguns casos a pequena amostragem na população pediátrica, os mesmos sugerem que dificilmente apresentam efeitos adversos graves. Alguns autores defendem o uso do MgSO₄ para todas as crianças com asma aguda moderada a grave devido ao custo-benefício. Já outros relatam um benefício em potencial na estabilização da musculatura cardíaca, a qual, poderia controlar a taquicardia reflexa ao uso de medicações beta2-agonistas, tanto inalatórias quanto endovenosas. De qualquer maneira, a importância de um manejo adequado na exacerbação da asma aguda grave em crianças continua a aumentar tão quanto é importante a realização de guias de tratamento baseados em evidências pediátricas. Podemos inferir com base na literatura que a utilização do sulfato de magnésio reserva-se aos casos de maior gravidade e refratários a tratamentos de primeira linha (GRIFFITHS; KEW, 2016; PIVA; GARCIA, 2015; TORRES, 2020).

3 JUSTIFICATIVA

Até o momento existem poucos estudos publicados sobre o uso endovenoso do sulfato de magnésio em infusão contínua, para tratamento de asma aguda grave na população pediátrica, atendidos em sala de emergência. As evidências até o momento são extremamente limitadas devido ao tamanho das amostras e o pequeno número destes estudos. Essa carência de dados sobre o tema impulsiona a busca por mais conhecimento. Sendo assim, o presente estudo se justifica por avaliar as crianças com asma aguda grave que receberam sulfato de magnésio endovenoso em infusão contínua em sala de emergência pediátrica.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Analisar o uso de sulfato de magnésio contínuo por 4 horas no tratamento de asma grave refratária em crianças internadas em sala de emergência.

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Descrever o perfil dos pacientes que receberam a medicação para tratamento de asma grave refratária.
- Quantificar a resposta clínica após a infusão de sulfato de magnésio através da aplicação do escore clínico de *Wood-Downes* modificado.
- Descrever o nível sérico de magnésio após a infusão contínua de sulfato de magnésio.
- Observar a segurança do sulfato de magnésio conforme descrição de eventos adversos.
- Descrever os desfechos secundários apresentados pelos pacientes que receberam a infusão contínua de sulfato de magnésio.

5 HIPÓTESE

Pacientes com crise aguda de asma refratários à terapêutica inicial que recebem sulfato de magnésio contínuo endovenoso na dose de 50mg/kg/h em 4 horas apresentam melhora clínica, sem efeitos adversos graves durante a administração.

6 METODOLOGIA

6.1 DELINEAMENTO

Estudo de coorte prospectiva.

6.2 LOCAL

Estudo realizado na emergência pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

O Hospital de Clínicas de Porto Alegre é um hospital universitário, terciário e geral. A Unidade de Emergência Pediátrica (UEP), tem uma área física específica dedicada ao atendimento de crianças recém-nascidas a 13 anos 11 meses e 29 dias, composta por 2 consultórios para atendimento de urgência, 1 box de emergência, 1 sala para observação rápida e pequenos procedimentos com capacidade de 6 pacientes com seus acompanhantes e 1 sala para internação e observação para 9 crianças, constituída de 3 boxes para isolamento, sendo um destes boxes para 2 crianças e uma sala maior com 5 leitos. A equipe assistencial é formada por médicos contratados, professores, médicos residentes de pediatria e de emergência pediátrica, enfermeiros e técnicos de enfermagem, contando também com o auxílio da equipe de apoio, como nutrição, fisioterapia, radiologia, serviço social e psicologia.

É uma emergência de “porta aberta” que recebe pacientes clínicos e cirúrgicos encaminhados pela rede de saúde ou por demanda livre. Além disto, Hospital de Clínicas de Porto Alegre se caracteriza por ser referência de algumas linhas de cuidado como fibrose cística, intestino curto, doenças genéticas, oncológicas, neurológicas e pacientes transplantados.

6.3 PERÍODO

A coleta foi realizada no período de maio de 2017 a outubro de 2019.

6.4 SELEÇÃO DOS PACIENTES

6.4.1 População

Foram incluídos no estudo todas as crianças maiores de 2 anos a menores de 14 anos de idade que internaram na emergência pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no período do estudo com diagnóstico de asma aguda grave.

6.4.2 Critérios de elegibilidade

6.4.2.1 Critérios de inclusão

- Pacientes que apresentaram falha ao manejo inicial de asma aguda grave conforme protocolo da unidade (anexo 1). A caracterização da falha ao manejo inicial dos pacientes atendidos em sala de emergência pediátrica foi realizada pela equipe médica assistencial da unidade, através de critérios de gravidade da unidade.
- Pacientes que receberam infusão contínua de sulfato de magnésio a 50mg/kg/h em 4 horas.

6.4.2.2 Critérios de exclusão

- Pacientes com história prévia de neuropatia, cardiopatia, outras pneumopatias crônicas e síndromes genéticas associadas a comprometimento pulmonar.
- Pacientes que receberam uma segunda dose de sulfato de magnésio durante o período de internação.
- Pacientes que receberam outro tratamento concomitante ao uso do sulfato de magnésio endovenoso como por exemplo, ventilação não invasiva ou salbutamol endovenoso.

6.5 CÁLCULO AMOSTRAL

Para o cálculo do tamanho de amostra foi utilizado o programa WinPepi, versão 11.65. Considerando confiança de 95%, margem de erro de 15% e proporção de 40% da taxa de alta hospitalar em 24 horas nas crianças que receberam sulfato de magnésio em infusão contínua como é referida em Irazuzta e colaboradores (2016), chegou-se ao tamanho de amostra de 40 pacientes.

6.6 COLETA DE DADOS

Todos os pacientes que receberam o sulfato de magnésio endovenoso contínuo na UEP do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, eram colocados em um protocolo da unidade em que os principais dados eram anotados desde 2017. No registro, constava o número do prontuário e a data da administração da medicação, garantindo assim, o anonimato dos pacientes, sendo o acesso restrito à equipe assistencial. A indicação do sulfato de magnésio endovenoso foi estabelecida pela equipe assistencial, seguindo protocolo pré-estabelecido da própria unidade (anexo 1). Durante a administração do sulfato de magnésio os pacientes eram monitorizados com monitor cardíaco e oximetria de pulso contínua, além de aferição de sinais vitais pela equipe de enfermagem. Os familiares que acompanhavam os pacientes eram comunicados no momento da administração da medicação das possíveis reações adversas (náuseas, vômitos, hipotensão, sonolência, rubor e dor local da aplicação da medicação). O magnésio sérico era coletado ao final da quarta hora da infusão.

Após a aprovação do CEP do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, foi realizada a revisão dos prontuários eletrônicos desses pacientes. Todos os dados foram coletados pelo pesquisador principal.

6.7 VARIÁVEIS

Foram identificados os seguintes dados: idade, sexo, peso, altura, alterações ao exame físico (cor da pele, frequência respiratória, uso da musculatura acessória, ausculta pulmonar e nível de consciência), exames complementares (laudo radiografia de tórax), dosagem sérica de magnésio, presença de efeitos adversos (sensação de ardência ou rubor na via de aplicação da medicação, cansaço físico, fraqueza muscular, arritmia e depressão respiratória; hipotensão avaliada conforme resultado da aferição da pressão arterial pela equipe de enfermagem durante período de infusão da medicação), uso de antibióticos, presença de comorbidades, tempo de internação na emergência pediátrica e desfechos (alta hospitalar, internação em enfermaria pediátrica e internação em UTIP). A partir de algumas variáveis coletadas foi calculado o escore clínico de gravidade para asma (figura 1) antes e após 4 horas da infusão contínua do sulfato de magnésio.

Figura 1 — Escore clínico para a avaliação da intensidade da crise asmática em crianças (escore de Wood-Downes modificado)

Parâmetros clínicos	0	1	2
Cor da pele	Normal	Palidez	Cianose
Frequência respiratória (ipm)			
1-2 anos	Até 30	31-60	> 60
2-5 anos	Até 25	26-50	> 50
> 5 anos	Até 20	21-40	> 40
Uso da musculatura acessória	Nenhuma	Leve ou moderado	Intenso
Ausculta pulmonar	Sibilos no final da inspiração	Sibilos ins e expiratórios	Ausência de sons
Função Cerebral	Normal	Deprimido ou agitado	Comatoso

* Escore criado a partir de Paro; Rodrigues (2005).

6.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram transcritos para uma planilha Excel para Windows (Microsoft Office) e posteriormente analisados através do programa SPSS versão 16.0. As variáveis categóricas

foram expressas em percentagem e comparadas através do teste Qui-quadrado ou risco relativo. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas através de médias com o respectivo desvio-padrão e comparadas através do teste *t* de Student. As variáveis contínuas sem distribuição normal foram expressas através de mediana com o respectivo intervalo interquartil (IQ 25%-75%) e comparadas através do teste de Mann-Whitney ou Kruskal-Wallis. Foram ainda realizados testes de correlação (coeficiente de correlação de Pearson e coeficiente de determinação).

6.9 ASPECTOS ÉTICOS

Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e protocolado sob o número 23635618.1.0000.5327.

Os pesquisadores se comprometeram a utilizar os dados apenas para a presente pesquisa e preservar a individualidade e os dados que possam identificar os pacientes envolvidos no estudo.

Consideramos tratar-se de um estudo de baixo risco pois não impõe nenhum tratamento ou intervenção fora da rotina assistencial já ofertada, além de não possuir coleta de exames invasivos motivados pela pesquisa.

Neste estudo, os autores tomaram o cuidado de atender as determinações estabelecidas pelo Conselho Nacional de Saúde, na Resolução 466/2012, capítulos III- “Aspectos Éticos da Pesquisa em Seres Humanos”, IV- “Consentimento Livre e Esclarecido”, V- “Riscos e Benefícios”, VI- “Protocolos de Pesquisa” e VII- “Comitê de Ética em Pesquisa”.

Por se tratar de uma revisão de prontuários eletrônicos, foi solicitado a isenção do termo de consentimento livre e esclarecido. Contudo, todas as precauções sobre confidencialidade dos casos avaliados e o nome da instituição foram zelados conforme descritos acima. Entretanto, os

pesquisadores reconhecem que, apesar das precauções quanto à confidencialidade, a própria natureza do estudo envolve risco potencial de quebra de confidencialidade. Visando atenuar este risco, os pesquisadores comprometeram-se em termo específico anexo a submissão deste projeto ao CEP a manter o sigilo de todas as informações pessoais identificadas durante a pesquisa.

Não haverá benefício imediato e direto aos sujeitos da pesquisa, tendo em vista ser uma revisão de prontuários eletrônicos. Os pesquisadores negam quaisquer conflitos de interesse relacionados ao presente estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ASTHMA, G. I. F. **Global Strategy for Asthma Management and Prevention**. 2018

BORGES, W. G.; VIEIRA, H. M. .C. S. Crise de asma. *In: SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA; OLIVEIRA FILHO, E. A.; NOBREGA, M. (Organizadores). PROPED Programa de atualização em terapêutica pediátrica: Ciclo 3*. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2016, p. 87-116. (Sistema de Educação Continuada a Distância, v. 2.).

CALOGERO, C.; FENU, G.; LOMBARDI, E. Measuring airway obstruction in severe asthma in children. **Front Pediatr**, v. 6, p. 189, 2018.

CARDOSO, T. A. *et al.* The impact of asthma in Brazil: a longitudinal analysis of data from a Brazilian national database system. **J Bras Pneumol**, São Paulo, v. 43, n. 3, p. 163-8, 2017.

CAVALCANTI, A. B. *et al.* Brazilian recommendations of mechanical ventilation 2013. Part I. **J Bras Pneumol**, São Paulo, v. 40, n. 4, p. 327-63, 2014.

CAVEL, G. F.; BRYANT, C.; JHEETA, S. Iatrogenic magnesium toxicity following intravenous infusion of magnesium sulfate: r: risks and strategies for prevention. **BMJ Case Rep.**, v. 2015, 2015.

CIARALLO, L.; BROUSSEAU, D.; REINERT, S. Higher-dose intravenous magnesium therapy for children with moderate to severe acute asthma. **Arch Pediatr Adolesc Med.**, Chicago, v. 154, n. 10, p.979-983, 2000.

CIARALLO, L.; SAUER, A. H.; SHANNON, M. W. Intravenous magnesium therapy for moderate to severe pediatric asthma: Results of a randomized, placebo-controlled trial. **J Pediatr**. Cincinnati, v. 129, n. 6, p. 809-814, 1996.

DUTRA, V. F. *et al.* Desquilíbrios hidroeletrolíticos na sala de emergência. **Rev Bras. Clin Med. São Paulo**, São Paulo, v. 10, n. 5, p. 410-419, set./out. 2012.

EGELUND, T. A. *et al.* High-dose magnesium sulfate infusion protocol status asthmaticus: a safety and pharmacokinetics cohort study. **Intensive Care Med**, Nova York, V. 39, p. 117-122, 2013.

GLOVER, M. L.; MACHADO, C.; TOTAPALLY, B. R. Magnesium sulfate administered via continuous intravenous infusion in pediatric patients with refractory wheezing. **J Crit Care**, Amsterdam, v. 17, n. 4, p.255-258, 2002.

GRAFF, D. M.; STEVENSON, M. D.; BERKENBOSCH, J. W. Safety of prolonged magnesium sulfate infusions during treatment for severe pediatric status asthmaticus. **Pediatr Pulmonol**, V. 54, Nº 12, p. 1941-1947, 2019.

GRIFFITHS, B.; KEW, K. M. Intravenous magnesium sulfate for treating children with acute asthma in the emergency department. **Cochrane Database Syst Rev**. 2016 Apr 29;4(4):CD011050.

- HESS, D. R. Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients. **Respir Care**, Irving, Texas, EUA, v. 59, n° 11, p. 1773-94, 2014.
- IRAZUZTA, J. E.; CHIRIBOGA, N. Magnesium sulfate infusion for acute asthma in the emergency department. **J Pediatr (Rio J)**, Porto Alegre, v. 93 Suppl 1, p. 19-25, 2017.
- IRAZUZTA, J. E. *et al.* High dose magnesium sulfate infusion for several asthma in the emergency department: efficacy study. **Pediatr Crit Care Med**, Mount Prospect, Illinois, EUA, v. 17, n. 2, p. e29-e33, 2016.
- JARDIM, J. R. Pharmacological economics and asthma treatment. **J Bras Pneumol**, São Paulo, v. 33, n° 1, p. IV - VI, 2007.
- PAES, R. F. C.; PERCEBO, A.; NASPITZ, C. K.; SOLÉ, D. Escores clínicos de gravidade na avaliação da exacerbação aguda de asma na criança. **Rev. Bras. Alerg. Imunopatol**, São Paulo, v. 25, n. 1, p.26-49, 2002.
- PARO, M. L. Z.; RODRIGUES, J. C. Factors predictive of the development of acute asthma attacks in children. **J Bras Pneumol**, São Paulo, v. 31, n. 5, p. 373-381, 2005.
- PINTO, L. A.; STEIN, R. T.; KABESCH, M. O impacto da genética na asma infantil. **J. Pediatr (Rio J)**, Porto Alegre, v. 84, n. 4, p.S68-S75, ago. 2008.
- PINTO L. A. Síndrome do lactente sibilante. *In*: SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA; OLIVEIRA FILHO, E. A.; NOBREGA, M. (Organizadores). **PROPED Programa de Atualização em Terapêutica Pediátrica: Ciclo 1**. Porto Alegre: Artmed Panamericana; 2014, p. 11-34. (Sistema de Educação Continuada a Distância, v.1).
- PIVA, J. P.; GARCIA, P. C. R. Medicina intensiva e pediátrica. 2ª. Ed. Rio de Janeiro: Editora Revinter, 2015.
- PONTE, E. *et al.* Impact that a program to control severe asthma has on the use of Unified Health System resources in Brazil. **J Bras Pneumol**, Brasília, v. 33, n. 1, p. 15-9, 2007.
- ROWE, B. H. *et al.* Magnesium sulfate for treating exacerbations of acute asthma in the emergency department. **Cochrane Database Syst Rev**, Londres, n. 2, p. 1-3, 2000.
- SKOBELOFF, E. M. *et al.* Intravenous magnesium sulfate for the treatment of acute asthma in the emergency department. **JAMA**, Chicago, v. 262, n. 9, p. 1210-3, 1989.
- TORRES, S. *et al.* Effectiveness of magnesium sulfate as initial treatment of acute severe asthma in children, conducted in a tertiary-level university hospital: a randomized, controlled trial. **Arch Argent Pediatr**, Buenos Aires, v. 110, n. 4, p. 291-296, 2012.
- WARING, W. W. The history and physical examination. *In*: KENDIG, E. L.; CHERNIAK, V.. **Disorders of the respiratory tract in children**. 4ª ed. Philadelphia: Saunders; 1983. p. 56-77.
- WOOD, D. W.; DOWNES, J. J.; LECKS, H. I. A clinical scoring system for the diagnosis of respiratory failure. Preliminary report on childhood status asthmaticus. **Am J Dis Child.**, Chicago, v. 123, n. 3, p. 227-228, 1972.

**ANEXO A — ASMA AGUDA GRAVE (CRIANÇAS > 2 ANOS): PROTOCOLO –
SULFATO DE MAGNÉSIO**

Nebulizar com Fenoterol 1 gota a cada 2 Kg (máximo 20 gotas) 20/20 min
associar brometo de ipratópio

ou

Salbutamol inalatório 1 jato a cada 2 Kg (máximo 10 jatos) 20/20 min

+

Prednisolona 1mg/kg/dia VO

(REPETIR, SE NECESSÁRIO)

Suplementação de O₂, conforme saturação e/ou disfunção respiratória



REAVALIAR APÓS 1-2 horas → SEM MELHORA

Indicado iniciar Sulfato de Magnésio

Dose: 50mg/Kg/dia em 4 horas (máximo 8.000mg em 4 horas)

Diluição 10-60mg/ml de Soro Fisiológico 0,9%

Monitorização Cardíaca + Oximetria contínua



Após o término da infusão de Sulfato de Magnésio de 4h, coletar Magnésio
Sérico

(REPETIR SE RESPOSTA E SE NECESSÁRIO)

ATENÇÃO: Interromper a infusão contínua se efeitos adversos: arritmia, sonolência,
arreflexia, bradipnéia, vômitos.

OBS: PACIENTE NÃO DEVERÁ SUBIR PARA INTERNAÇÃO SE ESTIVER
REALIZANDO PROTOCOLO DO SULFATO DE MAGNÉSIO