

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

DANIELE DE ÁVILA DALMORA

**INFUSÃO INTRAVENOSA CONTÍNUA DE SULFATO DE MAGNÉSIO EM
PACIENTES COM ASMA AGUDA GRAVE NA EMERGÊNCIA PEDIÁTRICA**

Porto Alegre

2024

DANIELE DE ÁVILA DALMORA

**INFUSÃO INTRAVENOSA CONTÍNUA DE SULFATO DE MAGNÉSIO EM
PACIENTES COM ASMA AGUDA GRAVE NA EMERGÊNCIA PEDIÁTRICA**

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

Orientadora: Professora Dra. Liane Esteves Daudt

Coorientadora: Professora Dra. Patrícia Miranda do Lago

Porto Alegre

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

CIP - Catalogação na Publicação

Dalmora, Daniele de Ávila
INFUSÃO INTRAVENOSA CONTÍNUA DE SULFATO DE MAGNÉSIO
EM PACIENTES COM ASMA AGUDA GRAVE NA EMERGÊNCIA
PEDIÁTRICA / Daniele de Ávila Dalmora. -- 2024.
56 f.
Orientadora: Liane Esteves Daudt.

Coorientadora: Patricia 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, 2024.

1. Asma. 2. Sulfato de magnésio. 3. Emergência
pediátrica. 4. Efeitos adversos. I. Daudt, Liane
Esteves, orient. II. Lago, Patricia Miranda,
coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DANIELE DE ÁVILA DALMORA

**INFUSÃO INTRAVENOSA CONTÍNUA DE SULFATO DE MAGNÉSIO EM
PACIENTES COM ASMA AGUDA GRAVE NA EMERGÊNCIA PEDIÁTRICA**

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

Orientadora: Professora Dra. Liane Esteves Daudt

Coorientadora: Professora Dra. Patrícia Miranda do Lago

Porto Alegre, 13 de março de 2024.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Sergio Luis Amantea
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Prof. Dr. Paulo José Cauduro Maróstica
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dr. Francisco Bruno
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Dedico este trabalho à minha filha Luiza, que sempre me impulsionou a buscar a minha melhor versão; à minha família, que sempre me apoiou; e aos grandes mestres que encontrei nesta caminhada.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à todas as pessoas que, de alguma forma, contribuíram para a conclusão deste projeto. Primeiramente, à minha orientadora, professora Liane Daudt, que me aceitou como orientanda e me guiou nesse processo para obtenção do título de mestre.

À professora Patrícia Lago, que transformou esse projeto em realidade e transmitiu seus conhecimentos com muita paciência, estando sempre disponível e com respostas claras a tantos questionamentos.

Aos colegas Jordana Vaz Hendler e João Pedro Locatelli Cezar que me estimularam a retornar ao mundo acadêmico.

Ao professor João Carlos Batista Santana e à equipe de emergência pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que foram indispensáveis na aplicação prática do projeto.

Aos pacientes e seus familiares, que aceitaram participar desta pesquisa, meu muito obrigada!

RESUMO

Introdução: A asma é a doença crônica mais prevalente na infância, com significativa morbimortalidade. A administração intravenosa de sulfato de magnésio é recomendada quando a terapêutica inicial, incluindo oxigênio, corticosteroides, brometo de ipratrópio e broncodilatadores falham no controle adequado da severidade da crise asmática. Embora já se conheçam os benefícios deste tratamento, dispõem-se de pouca informação sobre seus efeitos adversos. **Objetivo:** Descrever os efeitos adversos e a melhora clínica associados à infusão contínua, por 6 horas, do sulfato de magnésio intravenoso em pacientes com asma aguda grave, aferidos através da temperatura axilar, saturação, frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial, e acompanhamento clínico. **Métodos:** Trata-se de um estudo prospectivo, braço único, realizado na emergência pediátrica do Hospital público, quaternário, localizado em Porto Alegre, de junho de 2022 a maio de 2023. O estudo incluiu crianças acima de 3 anos com asma aguda severa grave, não responsivas às terapias iniciais, que receberam sulfato de magnésio em infusão contínua na dose de 50 mg/kg/hora, durante 6 horas. **Resultados:** Neste estudo, as 42 crianças preencheram os critérios de inclusão, sendo 57,1% do sexo masculino. A idade média foi de 5,7 anos. A infusão de sulfato de magnésio por 6 horas não demonstrou efeitos adversos através da análise da pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória, e acompanhamento clínico. Destes pacientes, 30 (72%) apresentaram melhora clínica significativa, observada pela variação no escore de Wood-Downes, com redução de no mínimo 1 ponto. Um percentual de 86,7 % das crianças classificadas como tendo crise de asma aguda moderada tiveram seus escores alterados para crise de asma aguda leve após a infusão de sulfato de magnésio ($p < 0.001$). O nível médio de magnésio sérico foi de 4,7 mg/dl. A presença de pneumonia ou infecções virais associadas a asma não foram preditivas de resposta ao tratamento. Nenhuma criança necessitou de terapia intensiva, suporte ventilatório, ou evoluiu para óbito. **Conclusão:** Neste estudo, que utilizou a infusão contínua de sulfato de magnésio durante 6 horas, observou-se melhora clínica das crianças com asma aguda grave refratária à terapêutica inicial, sem a identificação de efeitos adversos. Esta não identificação e a melhora clínica do ponto de vista respiratório sugerem que o sulfato de magnésio pode ser uma opção terapêutica efetiva. Estudos randomizados e multicêntricos, com maior número de participantes, são recomendados para ampliar o conhecimento a respeito de sua segurança, eficácia e efeitos adversos.

Palavras-chave: Asma. Sulfato de Magnésio. Emergência Pediátrica. Efeitos Adversos.

ABSTRACT

Introduction: Asthma is a prevalent chronic lung disease associated with significant morbidity and mortality. Intravenous administration of magnesium sulfate is recommended as adjunctive therapy when initial treatments, including oxygen, corticosteroids, ipratropium, and bronchodilators, fail to adequately control the disease severity. Although the benefits of this treatment are known, limited information regarding the potential adverse effects is available. **Objectives:** The objective of this study was to investigate potential adverse effects and clinical outcomes of intravenous magnesium sulfate by assessing axillary temperature, oxygen saturation, cardiac frequency, respiratory rate, blood pressure, and clinical evaluation. **Methods:** The present investigation was conducted from June 2022 to May 2023, in a pediatric emergency department of the public quaternary hospital located in Porto Alegre. The study included children over 3 years old with severe acute asthma unresponsive to initial therapies. These patients received a continuous infusion of 50 mg/kg/h dose of magnesium sulfate over a 6-hour period. **Results:** In this study, all the 42 children met the inclusion criteria and were included, without any exclusion, being 57.1% males. The mean age of the patients was 5.7 years. The intravenous infusion of magnesium sulfate for 6 hours resulted in no reported adverse effects by measuring blood pressure, cardiac frequency, respiratory rate, and clinical evaluation. A significant clinical improvement after 6 hours of infusion in 30 patients (72%) was observed, as assessed by variations in the clinical score (Wood-Downes), with a reduction of at least 1 point. A percentage of 86.7 children classified as having moderate asthma attack changed their score to mild asthma attack after magnesium sulfate infusion ($p < 0.001$). The mean magnesium serum level was 4.7 mg/dl. Pneumonia and viral infection associated with asthma did not predict response to treatment. Any children needed intensive care or ventilatory support or died. **Conclusion:** This study demonstrates clinical improvement during continuous infusion of intravenous magnesium sulfate during a 6-hour period for the management of severe acute asthma in children without the detection of adverse effects. This absence of observed adverse effects and the improvement in respiratory status suggests that continuous magnesium can be an effective treatment option. Further multicenter and randomized studies, with larger sample size, are recommended to enhance the understanding of its safety, efficacy, and adverse effects.

Keywords: Asthma. Magnesium Sulfate. Pediatric Emergency. Adverse Effects.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Síntese dos estudos referentes ao uso de sulfato de magnésio	18
Tabela 2 – Sinais vitais durante a infusão	28
Tabela 3 – Escore de Wood-Downes modificado.....	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CNAF	Cateter nasal alto fluxo
DNA	Ácido desoxirribonucleico
FC	Frequência Cardíaca
FR	Frequência Respiratória
GINA	The Global Initiative for Asthma
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
IMC	Índice de Massa Corporal
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
NMDA	N-metil-D-aspartato
OR	Razão de Chances
pCO ₂	Tensão Arterial de dióxido de carbono
pO ₂	Tensão arterial de oxigênio
RNA	Ácido ribonucleico
RX de tórax	Radiografia de tórax
TA	Tensão arterial
TAX	Temperatura Axilar
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UTIP	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica
VEF1	Volume Expiratório Forçado no 1o segundo
VM	Ventilação Mecânica
VNI	Ventilação Não Invasiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 REVISÃO DA LITERATURA	13
2.1 ASMA AGUDA GRAVE (STATUS ASMATICUS)	13
2.2 SULFATO DE MAGNÉSIO	14
2.3 EFEITOS ADVERSOS	17
3 JUSTIFICATIVA.....	23
4 HIPÓTESE	24
5 OBJETIVOS.....	25
5.1 GERAL	25
5.2 ESPECÍFICOS	25
6 METODOLOGIA	26
6.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	26
6.2 LOCAL.....	26
6.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA	26
6.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	26
6.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	26
6.4 COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS	27
6.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	29
6.6 CÁLCULO AMOSTRAL.....	29
6.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	29
7 ARTIGO ORIGINAL	ERRO! INDICADOR NÃO DEFINIDO.
8 CONCLUSÕES	34
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS	35
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	30
APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS.....	36
APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	37
ANEXO 1 – PROTOCOLO PARA USO DE SULFATO DE MAGNÉSIO	39

1 INTRODUÇÃO

A asma é uma doença heterogênea, crônica, caracterizada por inflamação e obstrução reversível das vias aéreas inferiores. Clinicamente o paciente apresenta sintomas respiratórios como sibilância, falta de ar e tosse, associadas à limitação variável do fluxo aéreo. São fatores desencadeantes: exercício físico, alérgenos ou exposição a irritantes, mudanças de temperatura ou infecções respiratórias virais (GINA, 2023). Sendo a doença crônica mais prevalente na infância, estima-se que 20% das crianças em idade escolar no Rio Grande do Sul possuam diagnóstico de asma. Quando não controlada, a doença limita a prática de atividade física e aumenta os índices de absenteísmo escolar e hospitalizações, muitas vezes evoluindo para medidas de suporte ventilatório, com risco de morte nos casos mais graves. De 1995 a 2015 ocorreram 5014 mortes por asma em crianças brasileiras. A maioria em crianças abaixo de 5 anos de idade (68,1%) e em ambiente hospitalar (79,4%). Em 2015, a taxa de mortalidade estratificada por faixa etária foi de 0.95/100.000 habitantes para crianças de 1 a 4 anos, 0.64/100.000 habitantes de 5 a 9 anos e 0.18/100.000 na faixa de 10 a 19 anos (PITCHON *et al.*, 2020).

Apesar dos avanços no tratamento, a asma ainda é uma doença com grande morbimortalidade, particularmente nos casos mais graves. Nestes casos, o uso do sulfato de magnésio surge como uma opção terapêutica adjuvante, com nível A de evidência (GINA, 2023), para os casos não responsivos ao tratamento padrão com oxigênio, β 2-agonistas, ipratrópio e corticóide. Em um estudo randomizado comparando várias medidas adjuvantes no tratamento, os autores concluíram que adicionar uma dose única de sulfato de magnésio intravenoso às medidas iniciais, foi mais efetivo e seguro do que associar terbutalina ou aminofilina no tratamento de crianças com asma aguda grave, pouco responsivas ao tratamento de primeira escolha (SINGUI *et al.*, 2014). Como o sulfato de magnésio tem uma rápida eliminação renal, postula-se que a infusão contínua tenha uma resposta melhor quando comparada à terapêutica em 1 hora (bolus). Sendo assim, estudos com infusão contínua prolongada, durante 4 horas, começaram a ser realizados (IRAZUZTA *et al.*, 2012; EGELUND *et al.*, 2013; VAIYANI E IRAZUZTA, 2013; IRAZUZTA *et al.*, 2016; IRAZUZTA E CHIRIBOGA, 2017; GRAFF, STEVENSON E BERKENBOSCH, 2019).

A preocupação quanto aos potenciais efeitos adversos são um fator limitante para uso do sulfato de magnésio em emergências pediátricas. Sintomas como

náusea, rubor, tontura, alterações visuais e fraqueza muscular foram descritos na literatura (HARDIN, KALLAS E MC DONALD, 2001; GRAAF, STEVENSON E BERKENBOSCH, 2019). Entretanto, existem poucos trabalhos sobre seus efeitos adversos no tratamento da asma aguda grave em crianças.

A compreensão sobre os eventos adversos e resposta clínica à infusão contínua de sulfato de magnésio nos serviços de emergência pediátrica é de suma importância para garantir um manejo otimizado dos casos de asma aguda grave.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ASMA AGUDA GRAVE (STATUS ASMATICUS)

É definida clinicamente como um quadro de exacerbação grave, refratária ao tratamento clínico com broncodilatador, sendo a forma mais crítica da asma brônquica. O termo status asmaticus surgiu na literatura médica em 1946, atualmente substituído por asma aguda grave. Exacerbações graves podem ocorrer em qualquer paciente asmático, mas o risco é maior naqueles com asma grave não controlada, com história de múltiplos atendimentos de urgência ou com passado de asma quase fatal, necessitando entubação e ventilação mecânica, hospitalização ou atendimento de emergência por asma no último ano. Igualmente, utilização recente de corticóide oral, má adesão ao tratamento e administração frequente de β 2-agonistas de curta duração representam fatores de maior risco (MACHADO *et al.*, 2015). É uma emergência médica, caracterizada por hipoxemia, hipercapnia e sinais de insuficiência respiratória. Caso não seja diagnosticada e manejada rapidamente, há risco de parada respiratória e morte (CHAKRABORTY *et al.*, 2022). Apesar dos avanços terapêuticos no tratamento, a asma aguda grave permanece sendo uma das causas mais comuns de visitas à emergência.

Não existe um único instrumento de diagnóstico capaz de prever resposta clínica nesta situação, sendo utilizada uma combinação de sinais e sintomas, resultados de testes espirométricos e gasometria (KONINCKX, BUYSSE E DE HOOG, 2013). O escore de Wood-Downes (figura 3) é uma das modalidades para avaliação da gravidade da crise de asma (LUANCES *et al.*, 1996). Este escore clínico foi descrito em 1972 por David Wood, John Downes e Harold Lecks, sendo um sistema de pontuação clínica para detectar insuficiência respiratória iminente ou vigente na asma em crianças. A pontuação desse escore, conhecido como escore de Wood-Downes, é baseada em uma avaliação numérica da oxigenação, trocas gasosas, trabalho respiratório, obstrução das vias aéreas e função cerebral. Existe uma correlação altamente significativa entre a pontuação e a tensão arterial de dióxido de carbono (pCO_2) e a tensão arterial de oxigênio (pO_2) (CASTRO, 2021).

Autores avaliaram o risco de óbito por asma aguda grave em pacientes submetidos à ventilação mecânica, através da análise de 29.430 internações hospitalares por asma, sendo 10,1% em UTI, e 2,1% entubados. O risco de mortalidade intra-hospitalar foi significativamente maior nos submetidos à entubação fora do ambiente de terapia intensiva (OR 96.20), sendo a taxa de mortalidade 60 a 90 vezes maior (aproximadamente 10%) no grupo que necessitou entubação, independentemente de internação em Unidade de terapia intensiva, quando comparada aos pacientes que não foram submetidos a entubação traqueal. Além disso, os doentes clinicamente instáveis que necessitaram ventilação pulmonar apresentaram maior risco de volutrauma, barotrauma, biotrauma, endotrauma e infecção (PENDERGRAPH *et.al.*, 2004; COLETTI E CARVALHO, 2016). Para evitar essas complicações, o manejo rápido e agressivo da crise asmática em emergência é mandatório.

Entre 2003 e 2012, o estudo ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) observou queda da prevalência média de asma ativa (18,5% vs. 17,5%) com elevação da frequência de asma grave (4,5% vs. 4,7%), corroborando a importância deste estudo (SOLE *et.al.*, 2015).

2.2 SULFATO DE MAGNÉSIO

O magnésio é o segundo cátion intracelular mais abundante no corpo humano, participando de várias reações enzimáticas e do processo de síntese proteica, incluindo DNA e RNA. Regula outros cátions, incluindo sódio, potássio e cálcio, mantendo funções fisiológicas como o impulso de condução, pressão sanguínea, ritmo cardíaco e contração muscular. Também age como um antagonista natural do cálcio, bloqueador do receptor glutamato NMDA (N-metil-D-aspartato), vasodilatador, antioxidante e agente anti-inflamatório (MATHEW E PANONNUMMAL, 2021). O magnésio ionizado representa 55% do magnésio extracelular e representa o componente ativo responsável pelos efeitos intracelulares.

O mecanismo de ação deve-se às suas propriedades espasmolíticas: o magnésio ionizado, acima dos níveis séricos fisiológicos, produz o bloqueio transitório dos canais de cálcio regulados pelo receptor NMDA, gerando relaxamento muscular. O bloqueio da entrada do cálcio na musculatura lisa da via aérea interfere na sua contração, induzindo broncodilatação. Possui também efeito na inibição da liberação

de acetilcolina pelos terminais do nervo motor, impedindo a liberação de histamina dos mastócitos, diminuindo a produção de muco pelas glândulas secretoras (KONINCKX, BUYSSE E DE HOOG, 2013; IRAZUZTA E CHIRIBOGA, 2017).

A primeira publicação relatando o uso do sulfato de magnésio para o tratamento da asma ocorreu em 1938. Porém, somente em 1989 Skobeloff e Mcnamara publicaram um estudo sobre os seus benefícios nas exacerbações de asma. Muitas publicações subsequentes demonstraram a efetividade do sulfato de magnésio, tanto nas abordagens em serviços de emergência como em unidades de terapia intensiva. Desde 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 e que não atingiram 60% do VEF₁ (volume expiratório forçado no 1º segundo) previsto após 1 hora de tratamento. Entretanto, estudos com a população pediátrica são poucos e limitados devido às dificuldades para a realização da medida da função pulmonar em crianças pré-escolares (SKOBELOFF *et al.*, 1989; TORRES *et al.*, 2012).

O sulfato de magnésio pode induzir fraqueza muscular, com risco de insuficiência respiratória, e vasodilatação, podendo gerar hipotensão. Além disso, foram descritos outros efeitos adversos, como vermelhidão facial, desconforto, náusea, vômitos, taquicardia, contrações ventriculares prematuras, palpitações tremores, agitação psicomotora, cefaleia, insônia e hiperglicemia (SANTANA *et al.*, 2001). Apesar de muitos estudos demonstrarem poucos efeitos adversos, há receio quanto ao uso esta medicação pelos intensivistas e emergencistas pediátricos (IRAZUZTA *et al.*, 2016).

O sulfato de magnésio endovenoso possui rápido pico de ação e rápida eliminação renal, com uma meia vida de 2,7 horas (CHESLEY E TEPPER, 1958). A dose recomendada para administração em bolus é variável, sendo utilizados de 25-75 mg/kg em 20 minutos, com dose máxima de 2 g/dose. Nesta posologia, os estudos demonstraram melhora na função pulmonar e 68% de redução de hospitalização comparado ao grupo da não intervenção, quando administrado precocemente na emergência (JOHNSON, DRURY E GUPTA, 2022). Posteriormente, Irazuzta *et al.* publicaram, em 2012, um estudo retrospectivo no qual avaliou a infusão contínua durante 4 horas em 19 crianças com asma aguda grave. Os pacientes receberam pelo menos 1 dose de 50-75 mg/kg de sulfato de magnésio endovenoso durante 30-40

minutos na emergência, sendo acrescentada a infusão de 40 mg/kg/hora por mais 4 horas. (IRAZUZTA *et al.*, 2016; IRAZUZTA E CHIRIBOGA, 2017).

A literatura sugere que o sulfato de magnésio deveria ser administrado em todas as crianças com asma aguda grave; salienta que o sulfato de magnésio pode ser uma ótima opção terapêutica no departamento de emergência para evitar entubação e hospitalização (OHN E JACOBÉ, 2014; COLLETI E CARVALHO, 2016; SHEIN *et al.*, 2016).

Em um estudo brasileiro, randomizado e controlado, Santana *et al.*, avaliaram a resposta terapêutica na asma aguda grave em crianças, comparando sulfato de magnésio, salbutamol endovenoso e placebo. Comparativamente, tanto o salbutamol quanto o sulfato de magnésio endovenoso são eficazes em normalizar o pH, e melhoram a PaCO₂ mais rapidamente do que o placebo, com normalização após 1 h da infusão. Os autores evidenciaram menor necessidade de oxigenioterapia e nebulização com drogas broncodilatadoras no grupo que recebeu infusão de salbutamol. O principal e mais preocupante efeito adverso do salbutamol é a taquicardia. Muitos estudos descrevem sua influência no ritmo e cronotropismo cardíaco acarretando aumentos de até 15% na frequência cardíaca inicial. Santana e colaboradores evidenciaram taquicardia apenas durante a infusão do salbutamol, sendo imediatamente revertida após a suspensão do tratamento.

Os autores encontraram também 29,4% de taquicardia no grupo do salbutamol e 17,6% no grupo do sulfato de magnésio, bem como uma redução na pressão sistólica durante a infusão do sulfato de magnésio, com normalização dos níveis após 1 hora do término da infusão. O grupo do salbutamol endovenoso apresentou uma redução significativa na frequência respiratória e aumento na pressão arterial sistólica durante a infusão, sem alterações na média da frequência cardíaca durante ou após a infusão. No entanto, durante o período pós-infusão apresentaram uma diminuição significativa nos níveis de potássio séricos, sem relevância clínica, e redução na frequência respiratória. Tanto o salbutamol quanto o sulfato de magnésio foram efetivos e seguros para o tratamento da asma aguda grave na infância. Entretanto, o salbutamol foi ainda mais efetivo (SANTANA *et al.*, 2001).

2.3 EFEITOS ADVERSOS

Os efeitos adversos relacionados à infusão do sulfato de magnésio são dose-dependentes. Sintomas como náusea, rubor, tontura, alterações visuais e fraqueza muscular ocorrem com mais frequência quando as concentrações séricas de magnésio atingem níveis superiores a 8-10 mg/dl (HARDIN, KALLAS E MC DONALD, 2001; GRAAF, STEVENSON E BERKENBOSCH, 2019).

Embora não haja consenso sobre a definição de níveis tóxicos de magnésio, os autores citados observaram que mantendo o nível sérico de magnésio entre 4 e 6 mg/dl previnem-se os sinais clínicos de toxicidade mencionados (HARDIN, KALLAS E MC DONALD, 2001; GRAAF, STEVENSON E BERKENBOSCH, 2019 JOHNSON, DRURY E GUPTA, 2022). Se o paciente apresentar arritmia, sonolência, arreflexia, bradipneia, vômitos, hipotensão grave ou sintomática a infusão da medicação deve ser interrompida.

Egelund *et al.*, (2013), conduziram um estudo sobre a segurança e efeitos adversos do sulfato de magnésio. O grupo intervenção recebeu uma dose em bolus 50-75 mg/kg, seguida de 40 mg/kg/hora por 4 horas, com monitorização de complicações cardiorrespiratórias. Os sinais vitais foram aferidos em 1,3 e 5 horas. Não houve diferença na pressão arterial entre os pacientes que receberam sulfato e os que não receberam. Também observaram melhora da taquicardia e da taquipneia no grupo da intervenção. Embora alguns pacientes tenham apresentado sintomas como hipotensão (n=74; 16,6%), náusea/vômitos (n=35; 7.8%), fraqueza muscular leve (n=22; 4.9%), rubor (n=10; 2.2%) e sedação (n=2; 0.4%), estes sintomas foram leves, sem necessidade de intervenção ou descontinuação da infusão em decorrência desses efeitos adversos (JOHNSON, DRURY E GUPTA, 2022).

Um estudo com 154 crianças concluiu que a infusão prolongada de sulfato de magnésio, durante mais de 24 horas em unidade de terapia intensiva, é bem tolerada na crise de asma aguda grave. Embora 16-48% dos pacientes tenham apresentado hipotensão, sendo diastólica em 94% dos casos, raramente foi necessária intervenção. A toxicidade avaliada através do controle do magnésio sérico com coleta a cada 6 horas, não foi frequente, sugerindo menor necessidade de sua determinação (GRAAF, STEVENSON E BERKENBOSCH, 2019).

Os autores Johnson, Drury e Gupta publicaram uma revisão sistemática no ano de 2022, observando que os únicos estudos a reportar eventos adversos atribuídos ao sulfato de magnésio utilizavam infusões durante mais de 24 horas. A revisão incluiu 447 crianças, de 8 estudos com diferentes metodologias (tabela 1). A maioria dos estudos da literatura não evidenciou efeitos adversos significativos (SANTANA *et al.*, 2001; GLOVER *et al.*, 2002; IRAZUZTA *et al.*, 2012; EGELUND *et al.*, 2013; VAIYANI E IRAZUZTA *et al.*, 2013; IRAZUZTA *et al.*, 2016; SHEIN *et al.*, 2016; DESANTI *et al.*, 2018; BECKER *et al.*, 2019; GROSS *et al.*, 2021).

Tabela 1 – Síntese dos estudos referentes ao uso de sulfato de magnésio

(continua)

Referência	Delineamento	Tamanho amostral	Idade	Posologia	Tempo	Resultado
Infusão durante 1 hora						
DeSanti <i>et al.</i> , 2018	Coorte retrospectiva	Grupo MgSo4 (n=33) Controle (n=33)	2-18 anos sendo 81,8% < 10 anos	25-75 mg/kg/dose padrão 50 mg/kg/dose (máx. 200 mg/dose)	1 hora	Sem efeitos adversos significativos nos 2 grupos; ambos tiveram hipotensão (n=3 ambos os grupos); depressão respiratória (n=8 no grupo magnésio e n=3 no grupo controle)
Ozdemir e Döörüel, 2020	Estudo intervencionista	n=115	6-17 anos	Bolus: zero 40-50mg/kg dose única (máx. 1500 pacientes >30 kg)	1 hora	Grupo da Infusão de sulfato de magnésio: melhora da função pulmonar (FEV ₁ /CVF, VEF ₁ , FEF 25-75) em crianças com exacerbação leve a moderada. Média melhora do VEF ₁ : 7,7% asma leve 10,9% moderada

Tabela 1 – Síntese dos estudos referentes ao uso de sulfato de magnésio

(continuação)

Referência	Delineamento	Tamanho amostral	Idade	Posologia	Tempo	Resultado
Infusão durante 4-5 horas						
Irazuzta <i>et al.</i> , 2012	Estudo retrospectivo	n = 19	9,3 (±4,6) anos	Bolus: 50mg/kg na emergência, seguido de bolus de 75-50 mg/kg 30-45 min Infusão de 40 mg/kg/h durante 4 horas	4 horas	NS Mg 4,4(± 0,8)mg/dl 3 pacientes apresentaram desconforto durante a infusão; nenhum paciente precisou interromper a infusão devido a eventos adversos. Nenhum episódio de hipotensão, falência respiratória, problema neurológico ou náusea.
Egelund <i>et al.</i> , 2013	Coorte prospectiva	Grupo Mg: n = 19 Grupo controle: n = 38	Média 8,9 (± 4,2) anos	Bolus: 75mg/kg (até 30 kg) ou 50 mg/kg (acima 30kg) durante 30-45 min Infusão de 40 mg/kg/h durante 4 horas (usado IMC ideal se peso >30kg/m ²)	4 horas	3 pacientes apresentaram reações leves à infusão, sem efeitos adversos significativos. Não houve diferença nos grupos quanto à pressão arterial sistólica ou diastólica ou saturação de oxigênio. FC e FR foram mais baixas no grupo do Mg (FC p=0,03 e FR p=0,01) mas sem significância clínica. Média NS Mg 4,4 (±0,98) mg/dl

Tabela 1 – Síntese dos estudos referentes ao uso de sulfato de magnésio

(continuação)

Referência	Delineamento	Tamanho amostral	Idade	Posologia	Tempo	Resultado
Infusão durante 4-5 horas						
Vaiyani e Irazuzta, 2013	Estudo retrospectivo comparando 2 regimes de infusão	Grupo infusão padrão alta dose: n=19 Grupo Infusão simplificada: n=10	1-17 anos	Grupo infusão padrão alta dose: Bolus: 75mg/kg (até 30 kg) ou 50 mg/kg (acima 30kg) durante 30-45 min Infusão de 40 mg/kg/h durante 4 horas (usado IMC ideal se peso >30kg/m ²) Grupo infusão simplificada: Bolus: zero Infusão de 40 mg/kg/h durante 5 horas	4-5 horas	Sem diferença significativa na concentração de Mg entre os grupos. Sem diferença significativa nos parâmetros hemodinâmicos, saturação de oxigênio e FR entre os grupos. Sem diferença significativa quanto a eventos adversos entre os grupos.
Irazuzta <i>et al</i> , 2016	Estudo prospectivo, randomizado, sem cegamento	Bolus infusão prolongada: n=19 Infusão dose alta de magnésio: n=19	Bolus infusão prolongada: 9± 2,9 anos Infusão dose alta de Mg 11,1± 3,8 anos	Bolus infusão prolongada: 50mg/kg bolus em 1h Infusão dose alta de magnésio: Bolus 0 50 mg/kg/h durante 4 horas (máx. 8000mg)	Bolus infusão prolongada: 1h Infusão dose alta Mg: 4h	Alta da emergência em 24h: Infusão em 4h 47% x 10% no grupo bolus(p=0,032) com redução do risco absoluto de 37%(IC95:10-63%). Tempo total de permanência menor no grupo da infusão em 4h :34,13± 19,54 h) x 48,05± 18,72h (p=0,013). Nenhum efeito adverso identificado em ambos os grupos.

Tabela 1 – Síntese dos estudos referentes ao uso de sulfato de magnésio

(continuação)

Referência	Delineamento	Tamanho amostral	Idade	Posologia	Tempo	Resultado
Infusão durante >24 horas						
Glover <i>et al.</i> , 2002	Estudo retrospectivo	n=40	6,8± 5,4 anos	Bolus: n=21 Média geral 29,6± 13,2 mg/kg; tempo de administração o não definido Infusão: Média geral 18,4± 6,5mg/kg/h	Média geral tempo de infusão: 75,2±74,9h <30 kg: 93,8±89,2h >30 kg:49,9± 39,3h	Nenhum evento adverso cardiovascular, 1 infusão interrompida por sedação. Sem diferença de nível sérico entre os grupos. Diferença significativa na dose inicial do bolus entre o grupo <30kg (35,3± 12,7mg/kg) e > 30 kg (21,9± 12,7mg/kg), p<0,05) e manutenção da Infusão grupo <30kg (3,9±0,6mg/kg/h) e > 30 kg (21,9± 12,7mg/kg), p<0,05

Tabela 1 – Síntese dos estudos referentes ao uso de sulfato de magnésio

(conclusão)

Referência	Delineamento	Tamanho amostral	Idade	Posologia	Tempo	Resultado
Infusão durante >24 horas						
Graff, Stevenson e Berkenbosch, 2019	Estudo retrospectivo	n=154	8 anos (IIQ 5-11,8)	Bolus: 50-70mg/kg/dos e (máx. 2000mg), com incrementos de 5 mg/kg/h para manter os níveis séricos de magnésio entre 4-6mg/dl (controle de 6/6h)	Mediana 53,4 h (24-77,5h)	48,1% hipotensão, primariamente diastólica (94%) 5 dos hipotensos necessitaram intervenção: 2 bolus sol salina; 1 SEV de manutenção. 9 dos pacientes sem hipotensão também necessitaram de expansor volumetrico em bolus. Eventos adversos não cardiovasculares leves incluíram: náusea, vômitos (22,7%), fraqueza transitória (14,9%) e rubor (6,5%). Eventos adversos severos: Hipotonia (0,65%), escalonamento de terapia respiratória (1,9%) e sedação (0,65%). NS Mg supraterapêuticos (>6mg/dl) ocorreram em 2% dos pacientes e não estavam associados a efeitos adversos.

*IIQ: intervalo interquartil; NS Mg: nível sérico de magnésio; n= número amostral; máx.: dose máxima
Fonte: Traduzido e adaptado de Johnson *et al.* (2022)

3 JUSTIFICATIVA

A asma é uma doença crônica de alta prevalência em nosso meio, com elevado índice de internação hospitalar. Os protocolos de atendimento de asma aguda grave devem visar a reversão dos sinais de gravidade de forma rápida, tendo em vista que os casos graves podem evoluir para insuficiência respiratória, com necessidade de cuidados intensivos e até mesmo morte.

Embora a literatura aponte evidências robustas voltadas para benefícios da infusão do sulfato de magnésio intravenoso na população pediátrica, a farmacocinética do magnésio e as estratégias de infusão são controversas e carecem de mais estudos. Sendo assim, a identificação de eventos adversos tem se caracterizado como etapa importante na avaliação da segurança de drogas em qualquer etapa de pesquisa, embora esta dissertação não tenha o intuito de avaliar segurança em virtude do pequeno tamanho amostral, calculado através do efeito no tratamento.

Além de tratar-se de uma terapêutica de baixo custo e eficácia comprovada como terapia adjuvante, pretende-se diminuir o tempo de internação em leitos de emergência e evitar internações em unidade intensiva pediátrica, bem como necessidade de ventilação mecânica e todas as complicações inerentes ao tratamento.

4 HIPÓTESE

Crianças pré-escolares e escolares com crise de asma aguda grave, recebendo sulfato de magnésio intravenoso (50 mg/kg/hora) em 6 horas apresentarão melhora clínica, sem níveis tóxicos de magnésio sérico ou reação adversa grave, durante ou após o término da infusão da medicação.

5 OBJETIVOS

5.1 GERAL

Descrever a resposta clínica e os efeitos adversos encontrados durante o uso contínuo de sulfato de magnésio intravenoso, na dose de 50 mg/kg/hora durante 6 horas, em crianças com asma aguda grave em sala de emergência pediátrica.

5.2 ESPECÍFICOS

- Descrever as características clínicas das crianças que responderam ao tratamento através do escore de Wood-Downes.

- Descrever as características clínicas das crianças que não responderam ao tratamento.

- Avaliar as características clínicas das crianças que apresentaram efeitos adversos.

- Descrever os desfechos, como tempo de internação, necessidade de transferência para UTIP, ventilação mecânica e morte.

6 METODOLOGIA

6.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo observacional prospectivo (descritivo), braço único.

6.2 LOCAL

Emergência pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), hospital universitário quaternário, localizado em Porto Alegre, capital do estado do Rio Grande do Sul, Brasil.

6.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Todas as crianças acima de 3 anos que receberam sulfato de magnésio endovenoso (50 mg/kg/hora) durante 6 horas, para tratamento de crise de asma aguda grave, na emergência pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/RS, de junho de 2022 a maio de 2023, e que atende aproximadamente 1800 crianças por mês.

6.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Crianças entre 3 anos e 14 anos incompletos (faixa etária máxima atendida na emergência pediátrica) que apresentaram falha ao manejo inicial da crise de asma aguda grave conforme protocolo da unidade (apêndice C). Utilizamos como critérios diagnóstico de asma aguda grave em pré-escolares (3-5 anos): história pessoal prévia de sibilância, resposta positiva a tratamento broncodilatador, presença de comorbidades associadas sugerindo atopia (rinite e dermatite atópica), e história familiar de asma.

6.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes cardiopatas.
- Nefropatas.
- Doenças pulmonares crônicas exceto asma.
- Síndromes genéticas com envolvimento pulmonar.

6.4 COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS

Foi realizada pela própria pesquisadora, por uma plantonista e pela residente da emergência pediátrica, o acompanhamento dos pacientes durante a infusão, sendo a pesquisadora principal a realizar a revisão dos prontuários eletrônicos das crianças que receberam sulfato de magnésio endovenoso durante 6 horas, para tratamento de crise de asma aguda grave refratária ao tratamento inicial com broncodilatador, ipratrópio, oxigênio e corticóide. No intuito de uniformizar a avaliação clínica dos pacientes dada sua subjetividade, apenas 3 médicos devidamente treinados, classificaram os pacientes de acordo com o escore de Wood-Downes e coletaram os sinais vitais durante a infusão (tempos: 0, 2, 4 e 6 horas) à beira do leito (tabelas 2 e 3). A indicação da medicação foi estabelecida pela equipe médica assistencial da unidade de emergência pediátrica do HCPA, seguindo protocolo pré-estabelecido da própria unidade (anexo 1).

As crianças foram acompanhadas pelos pesquisadores e pela equipe assistencial durante a infusão. Todas as 42 crianças foram incluídas pois preencheram os critérios de elegibilidade e todos os guardiões legais aceitaram participar da pesquisa, sem exceção. Além da avaliação durante a infusão, seus prontuários foram revisados para coleta de informações como exames complementares, quando realizados (Rx de tórax, coleta de pesquisa de vírus respiratórios: H1N1, SARS-Cov-2, adenovírus e vírus sincicial respiratório), uso de salbutamol endovenoso, dosagem sérica de magnésio na 6a hora, necessidade de transferência para UTIP, ventilação mecânica, tempo de internação, tempo de uso de oxigênio e desfecho na alta hospitalar. À beira do leito foram registradas as seguintes variáveis: idade, gênero, peso, altura, IMC (índice de massa corporal), presença de comorbidades, utilização de profilaxia, internações prévias por asma, necessidade de internação prévia em UTIP por asma, presença de sintomas de infecção viral associada, alterações no exame físico (achados neurológicos), e sinais vitais antes, durante e após a infusão do sulfato de magnésio (apêndice A). Os escores clínicos de gravidade para asma (Wood-Downes) foram calculados antes, após 2 horas da infusão do sulfato de magnésio e na 6a hora, para avaliar sua resposta clínica. O cálculo do escore é baseado nos seguintes parâmetros: coloração cutânea, frequência respiratória, uso de musculatura acessória, ausculta pulmonar e nível de consciência

(tabela 3). A pontuação de 1-3 corresponde à crise de asma aguda leve, de 4-6 crise de asma aguda moderada e de 7-10 crise de asma aguda grave.

Os eventos adversos mais frequentes associados à infusão de sulfato de magnésio são: hipotensão, depressão respiratória, desconforto ou vermelhidão no local da infusão, náusea, vômitos, alterações neurológicas (hipotonia, arreflexia e alteração de consciência), bradipneia, bradicardia e arritmia. Estes eventos foram avaliados através da monitorização contínua e registro dos sinais vitais (FC, FR, TA, TAX, saturação de oxigênio), exame físico e neurológico, conforme tabela a seguir (tabela 2).

Tabela 2 – Sinais vitais durante a infusão

Tempo infusão	Zero	2 horas	4 horas	6 horas	Coleta nível sérico 6ª hora	Resposta ao tratamento	Interromper infusão
Saturação FC FR TA TAX ESCORE (quadro 1)						() sim () não () necessário repetir sulfato	Hora: Motivo:

Fonte: Elaboração própria

Tabela 3 – Escore de Wood-Downes modificado

Parâmetros clínicos	0	1	2
Cor da pele	Normal	Palidez	Cinose
Frequência respiratório (ipm) *			
1 - 2 anos	Até 30	31-60	Acima de 60
2 - 5 anos	Até 25	26-50	Acima de 50
> 5 anos	Até 20	21-40	Acima de 40
Uso de musculature acessória	Nenhum	Leve ou moderado	Intenso
Ausulta pulmonar	Sibilos no final da inspiração	Sibilos inspiratórios e expiratórios	Ausência de sons
Função cerebral	Normal	Deprimido ou agitado	Comatoso

Fonte: Elaboração própria

Foram considerados critérios de não resposta ao tratamento: pacientes que necessitaram de mais de uma infusão de sulfato de magnésio, salbutamol intravenoso, não obtiveram melhora no escore clínico, necessitaram de UTIP e/ou suporte ventilatório.

6.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram transcritos para uma planilha Excel para Windows (Microsoft Office) e posteriormente analisados através do programa SPSS versão 17.0. As variáveis categóricas foram expressas em frequência absoluta (n) e relativa (%) 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. O teste de MacNemar foi utilizado para avaliar mudanças antes e depois.

6.6 CÁLCULO AMOSTRAL

Para o cálculo do tamanho da amostra considerando-se a eficácia no tratamento da asma, foi utilizado o programa WinPepi, versão 11.65. Considerando confiança de 95%, margem de erro de 15% e proporção de 40%, como é referida em Irazuzta *et al.*, 2016, chegou-se ao tamanho amostral de 42 pacientes.

6.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GPPG:20190306) e Plataforma Brasil (CAAE 23635618.1.0000.5327).

As informações obtidas somente serão divulgadas de forma anônima e utilizadas exclusivamente para a execução do presente projeto. O pesquisador, orientador, coorientador e todos os colaboradores assinaram o termo de compromisso para a utilização dos dados para o presente estudo, bem como a Lei geral de proteção de dados (LGPD). Os dados foram armazenados em REDcap institucional. O TCLE (apêndice B) foi apresentado aos familiares antes do início da infusão da medicação e os dados somente foram coletados com o consentimento dos responsáveis.

Os pesquisadores negam quaisquer conflitos de interesse relacionados ao presente estudo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANIAPRAVAN, R. *et al.* Question 5: Magnesium Sulphate for Acute Asthma in children. **Paediatric Respiratory Reviews**, [s. l.], v. 36, p. 112–117, 2020.

BECKER, Sarah M. *et al.* Prospective study of serum and ionized magnesium pharmacokinetics in the treatment of children with severe acute asthma. **European Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 75, n. 1, p. 59–66, 2019.

CASTRO, Roberta E.V, O escore de Wood-Downes na avaliação da gravidade da asma em pediatria. **PEBMED**, 2021. Disponível em: https://pebmed.com.br/o-escore-de-wood-downes-na-avaliacao-da-gravidade-da-asma-em-pediatria/?utm_source=artigoportal&utm_medium=copytext. Acesso em: 18 abr. 2023.

CHAKRABORTY, R.K.; BASNET, S, Treasure Island (FL): **StatPearls Publishing**; 2022. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526070>. Acesso em: 12 dez. 2023.

CHESLEY, Leon C.; TEPPER, Ira. Some Effects of Magnesium Loading upon Renal Excretion of Magnesium and Certain Other Electrolytes. **Journal of Clinical Investigation**, [s. l.], v. 37, n. 10, p. 1362–1372, 1958.

CIARALLO, Lydia; SAUER, Andrew H.; SHANNON, Michael W. Intravenous magnesium therapy for moderate to severe pediatric asthma: Results of a randomized, placebo-controlled trial. **The Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 129, n. 6, p. 809–814, 1996.

COLLETI JUNIOR, José; CARVALHO, Werther Brunow De. To: Contemporary treatment of children with critical and near-fatal asthma. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, [s. l.], v. 28, n. 3, 2016. Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0103-507X.20160063>. Acesso em: 19 dez. 2023.

Como tratar melhor? **Pulmão RJ**, [s. l.], v.24, n3, p 9-14, 2015.

DESANTI, Ryan L. *et al.* The effectiveness of magnesium sulfate for status asthmaticus outside the intensive care setting. **Pediatric Pulmonology**, [s. l.], v. 53, n. 7, p. 866–871, 2018.

EGELUND, Tosha A. *et al.* High-dose magnesium sulfate infusion protocol for status asthmaticus: a safety and pharmacokinetics cohort study. **Intensive Care Medicine**, [s. l.], v. 39, n. 1, p. 117–122, 2013.

FORSTER, Brian L. *et al.* Early Intravenous Magnesium Sulfate Administration in the Emergency Department for Severe Asthma Exacerbations. **Pediatric Emergency Care**, [s. l.], v. 39, n. 7, p. 524–529, 2023.

GILARDI, E *et al.* Magnesium sulphate in the Emergency Department: an old, new

friend. [s. l.], v.23, p. 4052-4063, 2019.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. **Global Strategy for Asthma Management and Prevention**. [s.l: s.n.]. Disponível em: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf. Acesso em: 18 jul. 2023.

GLOVER, Mark L.; MACHADO, Cary; TOTAPALLY, Balagangadhar R. Magnesium sulfate administered via continuous intravenous infusion in pediatric patients with refractory wheezing. **Journal of Critical Care**, [s. l.], v. 17, n. 4, p. 255– 258, 2002.

GRAFF, Danielle M.; STEVENSON, Michelle D.; BERKENBOSCH, John W. Safety of prolonged magnesium sulfate infusions during treatment for severe pediatric status asthmaticus. **Pediatric Pulmonology**, [s. l.], v. 54, n. 12, p. 1941–1947, 2019.

GRIFFITHS, Benedict; KEW, Kayleigh M.; NORMANSELL, Rebecca. Intravenous magnesium sulfate for treating children with acute asthma in the emergency department. **Paediatric Respiratory Reviews**, [s. l.], v. 20, p. 45–47, 2016.

GROSS JÚNIOR, Milton *et al.* Use of magnesium sulfate in continuous infusion in patients with severe acute asthma, in a pediatric emergency room. **Pediatric Pulmonology**, [s. l.], v. 56, n. 7, p. 1924–1930, 2021.

HARDIN, Kimberly A; KALLAS, Harry J; MCDONALD, Ruth J. Pharmacologic Management of the Hospitalized Pediatric Asthma Patient. **Clinical Reviews in Allergy & Immunology**, [s. l.], v. 20, n. 3, p. 293–326, 2001.

HASEGAWA, Kohei *et al.* Management of Asthma Exacerbations in the Emergency Department. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, [s. l.], v. 9, n. 7, p. 2599–2610, 2021.

IRAZUZTA, Jose E. *et al.* High-Dose Magnesium Sulfate Infusion for Severe Asthma in the Emergency Department: Efficacy Study*. **Pediatric Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 17, n. 2, p. e29–e33, 2016.

IRAZUZTA, Jose Enrique; CHIRIBOGA, Nicolas. Magnesium sulfate infusion for acute asthma in the emergency department. **Jornal de Pediatria**, [s. l.], v. 93, p. 19–25, 2017.

IRAZUZTA, Jose *et al.* Feasibility of Short-Term Infusion of Magnesium Sulfate in Pediatric Patients With Status Asthmaticus. **The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 17, n. 2, p. 150–154, 2012.

JOHNSON, Peter N.; DRURY, Anna Sahlstrom; GUPTA, Neha. Continuous Magnesium Sulfate Infusions for Status Asthmaticus in Children: A Systematic Review. **Frontiers in Pediatrics**, [s. l.], v. 10, n853574, 2022.

KOKOTAJLO, Suzannah *et al.* Use of Intravenous Magnesium Sulfate for the Treatment of an Acute Asthma Exacerbation in Pediatric Patients. **The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 19, n. 2, p. 91–97, 2014.

KONINCKX, Muriel; BUYSSE, Corinne; DE HOOG, Matthijs. Management of status asthmaticus in children. **Paediatric Respiratory Reviews**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 78–85, 2013.

LUANCES, Cubells *et al.* The usefulness of a clinical scoring system and pulse oximetry (SaO₂) in assessing the severity of asthmatic crises. **Anales Espanoles de Pediatria**, [s. l.], v. 44, n. 5, p. 429–432, 1996.

MACHADO, Camilla Albino *et al.* Status Asmaticus – Lenda ou realidade?

MATHEW, Aparna Ann; PANONNUMMAL, Rajitha. ‘Magnesium’-the master cation-as a drug—possibilities and evidences. **BioMetals**, [s. l.], v. 34, n. 5, p. 955–986, 2021.

OHN MON, JACOB STEPHEN. MAGNESIUM SHOULD BE GIVEN TO ALL CHILDREN PRESENTING TO HOSPITAL WITH ACUTE SEVERE ASTHMA. **PAEDIATR RESPIR REV.** V.15, N.3, P.319- 321, 2014.

ÖZDEMİR, Ali; DOĞRUEL, Dilek. Efficacy of Magnesium Sulfate Treatment in Children with Acute Asthma. **Medical Principles and Practice**, [s. l.], v. 29, n. 3, p. 292–298, 2020.

PARO, Maria Luisa Zocal; RODRIGUES, Joaquim Carlos. Fatores preditivos da evolução da asma aguda em crianças. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s. l.], v. 31, n. 5, p. 373–381, 2005.

PENDERGRAFT, Trudy B. *et al.* Rates and characteristics of intensive care unit admissions and intubations among asthma-related hospitalizations. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, [s. l.], v. 93, n. 1, p. 29–35, 2004.

PITCHON, Raquel Reis *et al.* Asthma mortality in children and adolescents of Brazil over a 20-year period. **Jornal de Pediatria**, [s. l.], v. 96, n. 4, p. 432–438, 2020.

ROWER, Joseph E. *et al.* Clinical pharmacokinetics of magnesium sulfate in the treatment of children with severe acute asthma. **European Journal of Clinical Pharmacology**, [s. l.], v. 73, n. 3, p. 325–331, 2017.

SANTANA, João Carlos *et al.* Controlled study on intravenous magnesium sulfate or salbutamol in early treatment of severe acute asthma attack in children. **Jornal de Pediatria**, [s. l.], v. 77, n. 4, p. 279–87, 2001.

SHEIN, Steven L. *et al.* Tratamento atual de crianças com asma crítica e quase fatal. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, [s. l.], 2016. Disponível em: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/0103-507X.20160020>. Acesso em: 17 jul. 2023.

SINGHI, Sunit *et al.* Randomised comparison of intravenous magnesium sulphate, terbutaline and aminophylline for children with acute severe asthma. **Acta Paediatrica**, [s. l.], v. 103, n. 12, p. 1301–1306, 2014.

SKOBELOFF, Emil M; MCNAMARA, Robert M. Intravenous Magnesium Sulfate for the Treatment of Acute Asthma in the Emergency Department. **JAMA** [s. l.], v.262, n.9,p.1210-1213, 1989.

SOLÉ, Dirceu *et al.* Prevalence of asthma and allergic diseases in adolescents: nine-year follow-up study (2003-2012). **Jornal de Pediatria (Versão em Português)**, [s. l.], v. 91, n. 1, p. 30–35, 2015.

TORRES, Silvio *et al.* Eficacia del sulfato de magnesio como tratamiento inicial del asma aguda grave pediátrica. Estudio aleatorizado y controlado. **Archivos Argentinos de Pediatría**, [s. l.], v. 110, n. 4, p. 291–297, 2012.

VAIYANI, Danish; IRAZUZTA, Jose E. Comparison of Two High-Dose Magnesium Infusion Regimens in the Treatment of Status Asthmaticus. **The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics**, [s. l.], v. 21, n. 3, p. 233–238, 2016.

WOOD, David; DOWNES, John; LEEKS, Harold. A Clinical Scoring System for the Diagnosis of Respiratory Failure: Preliminary Report on Childhood Status Asthmaticus. **American Journal of Diseases of Children**, [s. l.], v. 123, n. 3, p. 227, 1972.

8 CONCLUSÕES

Nossos dados permitem concluir que:

Durante a infusão com 6 horas de duração, obtiveram-se níveis séricos terapêuticos de magnésio, sem indução de toxicidade e com resposta clínica satisfatória em 72% dos casos.

Neste estudo prospectivo com 42 pacientes, não foram identificados efeitos adversos na amostra estudada, sendo importante ressaltar que nenhum paciente apresentou hipopneia, bradipneia, bradicardia ou hipotensão sintomática. Nenhuma criança apresentou hipotensão sistólica, no entanto, 6 pacientes (24%), sendo 3 do grupo responsivo e 3 do grupo não responsivo, apresentaram hipotensão diastólica sem necessidade de manejo clínico ou interrupção da infusão. Esta observação indica que o sulfato de magnésio pode ser usado como terapia adjuvante no tratamento da asma aguda grave nos serviços de emergência pediátrica.

Não se identificou relação entre a presença de pneumonia e infecções virais, associadas à exacerbação das crises asmáticas, e resposta à terapêutica com sulfato de magnésio.

Nenhum paciente evoluiu para óbito, internação em UTIP ou necessitou suporte ventilatório. Também não houve redução no tempo de internação dos pacientes responsivos comparados aos não-responsivos ao tratamento.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta dissertação baseou-se na avaliação de 42 pacientes pediátricos durante a infusão contínua de sulfato de magnésio, por um período de 6 horas, no tratamento da asma aguda grave. É importante destacar que esta investigação foi realizada em um centro único, com limitado número de pacientes, e sem grupo controle. Apesar destas limitações, não foram identificados efeitos adversos, mesmo com o uso de sulfato de magnésio por um período mais prolongado, corroborando os achados de outros pesquisadores. Mais estudos devem ser realizados no intuito de ampliar nossos conhecimentos quanto à segurança, eficácia e efeitos adversos do uso de sulfato de magnésio endovenoso em crianças.

APÊNDICE A – FICHA DE COLETA DE DADOS

Nome: _____ Prontuário: _____ Sexo: _____
 Idade: ___ anos Data nascimento: _____ Peso: ___ kg
 Altura: ___ m Data int: _____ Hora: _____ Data alta: _____
 Hora: _____ Data retirada oxig: _____ Hora: _____ Rx tórax: _____
 Pesq vírus: _____ Bordetella: _____ Data de início da infusão: _____ Hora: _____
 Comorbidades: _____ Medicamentos contínuos: _____
 Salbutamol: _____ Febre: _____ Antibiótico: _____
 CNAF: _____ VM: _____ VNI: _____

Tabela 2 – Sinais vitais durante a infusão

Tempo infusão	Zero	2 horas	4 horas	6 horas	Coleta nível sérico 6ª hora	Resposta ao tratamento	Interromper infusão
Saturação FC FR TA TAX ESCORE (quadro 1)						() sim () não () necessário repetir sulfato	Hora: Motivo:

(FC= frequência cardíaca, FR= frequência respiratória, TA= tensão arterial, TAX= temperatura axilar, escore clínico = tabela anexa)

Tabela 3 – Escore de Wood-Downes modificado

Parâmetros clínicos	0	1	2
Cor da pele	Normal	Palidez	Cinose
Frequência respiratório (ipm) *			
1 - 2 anos	Até 30	31-60	Acima de 60
2 - 5 anos	Até 25	26-50	Acima de 50
> 5 anos	Até 20	21-40	Acima de 40
Uso de musculature acessória	Nenhum	Leve ou moderado	Intenso
Ausculta pulmonar	Sibilos no final da inspiração	Sibilos inspiratórios e expiratórios	Ausência de sons
Função cerebral	Normal	Deprimido ou agitado	Comatoso

Sulfato de Magnésio: 50mg/kg/hora em 6 horas (máximo 8000mg em 6 horas)

Após o término da infusão de Sulfato de Mg de 6h coletar Mg sérico (na sexta hora).

Se necessário repetir a infusão: preencher uma nova ficha.

ATENÇÃO: Interromper a infusão contínua se efeitos adversos: arritmia, sonolência, arreflexia, bradipneia, vômitos, hipotensão grave ou sintomática.

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Nº do projeto GPPG 20190306 /CAAE 23635618100005327

Título do Projeto: Perfil de segurança do sulfato de magnésio endovenoso contínuo em crianças com crise de aguda grave de sibilância na emergência pediátrica

A criança pela qual você é responsável está sendo convidada a participar de uma pesquisa cujo objetivo é descrever a existência de efeitos adversos e melhora clínica da asma após uso do medicamento sulfato de magnésio na crise de asma aguda grave na emergência. Esta medicação já é amplamente utilizada e faz parte da rotina deste serviço. A medicação será usada de acordo com protocolos clínicos independentemente da sua participação ou não na pesquisa, mas não registraremos os dados para análise na pesquisa se não obtivermos o seu consentimento. Esta pesquisa está sendo realizada pelo Serviço de Emergência Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Se você autorizar, a participação na pesquisa envolverá o registro dos dados de frequência cardíaca, respiratória, saturação de oxigênio e pressão arterial que será usada de forma anônima assim como peso, altura e idade da criança. Se você aceitar a participação na pesquisa, gostaríamos de sua autorização para acessar o prontuário do paciente e consultar as seguintes informações: patologias prévias, necessidade de internação anterior, uso de medicações contínuas e exames.

Os possíveis riscos ou desconfortos decorrentes da participação na pesquisa será a interrupção do tratamento caso o paciente apresente algum efeito adverso, o que ocorreria independentemente de estar ou não na pesquisa. Há um risco mínimo da quebra de confidencialidade dos dados da pesquisa, e por isso a equipe e os pesquisadores tomarão todo o cuidado, armazenando os dados em REDCap, que é um sistema interno de armazenamento de dados.

Os possíveis benefícios decorrentes da participação na pesquisa é contribuir para o conhecimento médico, e indiretamente beneficiar outros pacientes que precisem usar a medicação, estimulando o uso desta medicação em outros centros de tratamento pediátrico que ainda não o façam.

A participação na pesquisa é totalmente voluntária, ou seja, não é obrigatória. Caso você decida não autorizar, ou ainda, desistir da participação e retirar sua autorização, não haverá nenhum prejuízo ao atendimento que a pessoa recebe ou possa vir a receber na instituição.

Não está previsto nenhum tipo de pagamento pela participação na pesquisa e você não terá nenhum custo com respeito aos procedimentos envolvidos.

Rubrica do participante _____ Rubrica do pesquisador _____ Página 1 de 2

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante da participação na pesquisa, o participante receberá todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, o seu nome ou da pessoa pela qual você é responsável não aparecerá na publicação dos resultados.

Caso você tenha dúvidas, poderá entrar em contato com o pesquisador responsável João Carlos Batista Santana, pelo telefone (51)33596092, com o pesquisador Daniele de Ávila Dalmora, pelo telefone (51)991159637 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo e-mail cep@hcpa.edu.br, telefone (51) 33596246 ou Av. Protásio Alves, 211 - Portão 4 - 5º andar do Bloco C - Rio Branco - Porto Alegre/RS, de segunda à sexta, das 8h às 17h.

Esse Termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Nome do participante da pesquisa

Nome do responsável pelo paciente

Assinatura do responsável

Nome do pesquisador que aplicou o Termo

Assinatura do pesquisador

Porto Alegre, _____ de _____ de 202__.

Rubrica do participante _____ Rubrica do pesquisador _____ Página 2 de 2

ANEXO 1 – PROTOCOLO PARA USO DE SULFATO DE MAGNÉSIO

ASMA AGUDA GRAVE (CRIANÇAS > 3 ANOS)

Nebulizar com Salbutamol/fenoterol 1 gota a cada 2 Kg (máximo 20 gotas) +
brometo de ipratrópio (máximo 20 gotas) 20/20 min

+

Prednisolona 1mg/kg/dia VO (REPETIR SE NECESSÁRIO)

Suplementação de O₂ conforme saturação e/ou disfunção respiratória



REAVALIAR APÓS 1-2H -> SEM MELHORA



Indicado iniciar Sulfato de Magnésio

Dose: 50mg/kg/hora em 6 horas (máximo 8000mg em 6 horas)

Diluição: 90 ml de Soro Fisiológico 0,9%+ 10 ml de Sulfato de magnésio 50%



Monitorização Cardíaca + Oximetria contínua



Após o término da infusão de Sulfato de Mg de 6h coletar Mg sérico.

(REPETIR SE RESPOSTA E SE NECESSÁRIO)

ATENÇÃO: Interromper a infusão contínua se **efeitos adversos: arritmia, sonolência, arreflexia, bradipneia, vômitos, hipotensão grave.**

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