



# REVISTA PAULISTA DE PEDIATRIA

www.rpped.com.br



## ARTIGO ORIGINAL

### Eficácia e segurança do hidrato de cloral na sedação de lactentes para testes de função pulmonar



Gustavo Falbo Wandalsen<sup>a,\*</sup>, Fernanda de Cordoba Lanza<sup>a,b</sup>,  
Márcia Cristina Pires Nogueira<sup>a</sup> e Dirceu Solé<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Pediatria, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

<sup>b</sup> Universidade Nove de Julho, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 29 de março de 2016; aceito em 23 de maio de 2016

Disponível na Internet em 22 de junho de 2016

#### PALAVRAS-CHAVE

Hidrato de cloral;  
Hipnóticos  
e sedativos;  
Lactente

#### Resumo

**Objetivo:** Descrever a eficácia e a segurança do hidrato de cloral na sedação de lactentes para testes de função pulmonar.

**Métodos:** Foram avaliadas retrospectivamente todas as tentativas de sedação para exames de função pulmonar em lactentes feitas entre junho 2007 e agosto 2014. Apneia obstrutiva do sono e cardiopatia foram contraindicações para os exames. Dados antropométricos, indicação do exame, dose empregada, desfechos da sedação e intercorrências clínicas foram registrados e descritos.

**Resultados:** Avaliaram-se as tentativas de sedação de 277 lactentes (165 meninos) com mediana de 51,5 semanas de vida (14-182). A principal indicação para os testes foi sibilância recorrente (56%) e a dose de hidrato de cloral usada variou entre 50-80mg/kg (via oral). Dezoito (6,5%) lactentes apresentaram algum tipo de intercorrência clínica e foram as mais frequentes: tosse e/ou secreção na via aérea (1,8%); desconforto respiratório alto (1,4%) e vômitos (1,1%). Um lactente prematuro apresentou bradicardia por cerca de 15 minutos, responsiva a estimulação tátil. Todos os efeitos adversos observados foram transitórios e não houve necessidade de manobras de reanimação e uso de medicações injetáveis.

**Conclusões:** Os dados demonstraram que o hidrato de cloral, nas doses empregadas, é um medicamento seguro e eficaz para a sedação de lactentes em procedimentos de curta duração, como os testes de função pulmonar. Devido à possibilidade de eventos adversos graves, as recomendações referentes à dosagem e contraindicações devem ser seguidas de forma rígida e os lactentes devem ser monitorados por equipe treinada.

© 2016 Sociedade de Pediatria de São Paulo. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppede.2016.06.001>

\* Autor para correspondência.

E-mails: [gfwandalsen@uol.com.br](mailto:gfwandalsen@uol.com.br), [gfwandalsen@unifesp.br](mailto:gfwandalsen@unifesp.br) (G.F. Wandalsen).

**KEYWORDS**

Chloral hydrate;  
Hypnotics  
and sedatives;  
Infant

**Efficacy and safety of chloral hydrate sedation in infants for pulmonary function tests****Abstract**

*Objective:* To describe the efficacy and safety of chloral hydrate sedation in infants for pulmonary function tests.

*Methods:* All sedation attempts for pulmonary function tests in infants carried out between June 2007 and August 2014 were evaluated. Obstructive sleep apnea and heart disease were contraindications to the exams. Anthropometric data, exam indication, used dose, outcomes of sedation and clinical events were recorded and described.

*Results:* The sedation attempts in 277 infants (165 boys) with a median age of 51.5 weeks of life (14 to 182 weeks) were evaluated. The main indication for the tests was recurrent wheezing (56%) and the chloral hydrate dose ranged from 50 to 80mg/kg (orally). Eighteen (6.5%) infants had some type of clinical complication, with the most frequent being cough and/or airway secretion (1.8%); respiratory distress (1.4%) and vomiting (1.1%). A preterm infant had bradycardia for approximately 15 minutes, which was responsive to tactile stimulation. All observed adverse effects were transient and there was no need for resuscitation or use of injectable medications.

*Conclusions:* The data demonstrated that chloral hydrate at the employed doses is a safe and effective medicament for sedation during short procedures in infants, such as pulmonary function tests. Because of the possibility of severe adverse events, recommendations on doses and contraindications should be strictly followed and infants should be monitored by trained staff. © 2016 Sociedade de Pediatria de São Paulo. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Introdução**

O hidrato de cloral (HC) é um sedativo hipnótico amplamente usado nas últimas décadas para sedação de crianças. Apesar de o seu exato mecanismo de ação ainda ser incerto, o HC é metabolizado em tricloroetanol, metabólito ativo responsável pelos efeitos hipnóticos. A meia-vida desse metabólito é de 8-12 horas em pré-escolares, mas pode ser até quatro vezes maior entre recém-nascidos e lactentes prematuros.<sup>1,2</sup>

O HC é o sedativo de escolha para os exames de função pulmonar em lactentes, é usado em vários laboratórios há mais de 25 anos.<sup>1,3</sup> Sua escolha decorre de diversos fatores. É administrado pela via oral, dispensa punção venosa e induz grau e tempo de sedação adequados para os procedimentos de avaliação da função pulmonar.<sup>1</sup> Além disso, as equações de referência disponíveis para os parâmetros de função pulmonar foram obtidas após sedação com HC e o uso de outros sedativos poderia prejudicar comparações e induzir vieses.<sup>3</sup> Em pesquisa recente feita entre 148 laboratórios de função pulmonar em lactentes de todo o mundo, 79% deles usavam o HC como sedativo para os exames.<sup>4</sup>

O uso do HC como sedativo em crianças pequenas, entretanto, não é consensual e eventos adversos graves, incluindo óbitos, já foram relatados.<sup>2,5</sup> Recentemente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) proibiu a venda do HC no país por falta de comprovação de eficácia e segurança. O objetivo deste artigo é descrever a experiência do laboratório de função pulmonar em lactentes da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina (Unifesp) com o uso do HC para a sedação necessária para os exames de função pulmonar.

**Método**

Série de casos retrospectiva, em que foram avaliadas todas as tentativas de sedação para a feitura de exames de função pulmonar em lactentes entre de junho de 2007 e agosto de 2014. As avaliações de função pulmonar foram feitas em lactentes com peso igual ou superior a 4kg e sem história de infecção respiratória nas últimas duas semanas. No dia da prova de função pulmonar, os lactentes compareceram ao serviço em jejum de pelo menos três horas e receberam a dose de hidrato de cloral, por via oral, após a avaliação clínica. Todos os exames foram feitos com o lactente em posição supina e com leve extensão do pescoço e os exames foram feitos com monitoramento contínuo da frequência cardíaca e da saturação periférica de oxigênio. Médico e fisioterapeuta treinados em atendimento de emergência estiveram presentes em todos os exames e material de reanimação estava disponível em todos os testes.

Volumes pulmonares e fluxos expiratórios forçados foram mensurados. Empregou-se equipamento específico (*Infant Pulmonary Lab*, Collins-nSpire, EUA), de acordo com recomendações existentes.<sup>6,7</sup> De forma resumida, os volumes pulmonares foram mensurados durante movimentos respiratórios espontâneos dos lactentes, foi ocluída a via aérea durante poucos segundos, em alguns momentos da respiração. Os fluxos expiratórios forçados foram obtidos pela técnica de compressão toracoabdominal rápida com volumes pulmonares elevados. Curvas de fluxo-volume foram obtidas pela compressão de uma jaqueta inflável posicionada ao redor do tórax e abdome do lactente após inspiração com pressão positiva (30cm/H<sub>2</sub>O). A compressão do tórax e do abdome foi mantida até que, visualmente, fosse evidenciado o término da expiração ou pelo tempo

máximo de quatro segundos. Diversas curvas foram obtidas com pressão crescente de compressão toracoabdominal até que não se notasse aumento dos valores dos fluxos e volumes forçados.

Para avaliar a segurança e a eficácia do HC deste estudo, foram registrados dados antropométricos, indicação do exame, dose empregada de HC (por kg de peso corporal) e desfechos da sedação, como sucesso na própria sedação e sucesso na avaliação de função pulmonar. Nos casos de intercorrências clínicas, a natureza das intercorrências e os procedimentos necessários foram registrados.

Todos os exames foram feitos após consentimento escrito dos pais e/ou responsáveis e com aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp).

## Resultados

Foram avaliados 277 lactentes (165 do sexo masculino), com mediana de 51,5 semanas de vida (14-182). As indicações para os testes foram: prematuridade e/ou baixo peso ao nascer em 74 (27%), sibilância recorrente e/ou doença pulmonar em 156 (56%), anemia falciforme em 13 (5%) e outras em 34 (12%) lactentes.

A dose de HC usada variou entre 50 e 80mg/kg (via oral), com mediana de 70mg/kg. Essa dose usualmente induziu o sono rapidamente (aproximadamente 20 minutos) e o manteve por cerca de 50 minutos. Das avaliações tentadas, em 32 (12%) ocasiões não foi possível fazer o teste de função pulmonar: 18 (6,5%) por problemas na sedação (nove lactentes não dormiram e nove despertaram precocemente), 10 (4%) por problemas clínicos e quatro (1%) por dificuldades técnicas. Os problemas clínicos que impossibilitaram a feitura do exame foram tosse (dois); desconforto respiratório (um); vômitos (três); presença de secreção na via aérea (um); queda da saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) (um); bradicardia (um) e obstrução de via aérea superior (um).

Nas 245 avaliações de função pulmonar feitas, observamos intercorrências clínicas durante o exame em oito lactentes (3%). Dessa forma, entre todas as 277 tentativas de sedação, 18 (6,5%) lactentes apresentaram algum tipo de intercorrência clínica após a administração do HC. Os eventos adversos observados são mostrados na [tabela 1](#).

As ações necessárias nesses casos foram aspiração da via aérea superior, reposicionamento cervical e suplementação de oxigênio. A criança que apresentou bradicardia era prematura, nascida com 27 semanas de gestação e com

770g e estava com idade cronológica de 11 meses no momento do exame. Após a sedação com 75mg/kg de HC, apresentou queda da frequência cardíaca por aproximadamente 15 minutos, não inferior a 65bpm e responsiva à estimulação tátil.

Todos os efeitos adversos observados durante as 277 tentativas de sedação foram transitórios, com melhora espontânea após o término da ação do HC. Em nenhum caso foram necessárias manobras de ventilação e reanimação, uso de medicações injetáveis ou hospitalização.

## Discussão

A sedação induzida pelo HC é considerada de intensidade moderada e, por isso, preconiza-se que seja feita sob supervisão de médicos e profissionais de saúde treinados em suporte de vida, com equipamento de reanimação disponível e com monitoramento do lactente.

É sabido que o HC pode reduzir o tônus dos músculos da via aérea superior e aumentar a chance de colapso em lactentes com algum grau de obstrução da via aérea superior, como os com hipertrofia de tonsilas faríngeas e palatinas, apneia obstrutiva do sono e anormalidades craniofaciais.<sup>1</sup> Por esse motivo, tais condições contraindicam os testes de função pulmonar em nosso laboratório. De modo semelhante, também não fazemos exames em lactentes cardiopatas, pelo potencial de depressão cardíaca e de indução de distúrbios de condução causados pelo HC, que ocasiona arritmias.<sup>1</sup>

Alguns comentários sobre os nossos dados são importantes. De modo geral nossos achados reforçam dados de outros serviços e demonstram a segurança e eficácia do HC como sedativo para procedimentos em lactentes.<sup>8-10</sup>

A dose de HC usada por nós (50-80mg/kg) foi semelhante à empregada por outros pesquisadores<sup>4</sup> e observamos falha na sedação em apenas 6,5% das tentativas. Doses mais elevadas do sedativo e/ou repetição de doses poderiam reduzir o número de fracassos, mas se associam a aumento do risco de eventos adversos.<sup>1</sup> West et al. avaliaram a eficácia e segurança do uso do HC em lactentes e pré-escolares para procedimentos oftalmológicos.<sup>9</sup> Com a dose de 80mg/kg de HC observaram sedação insuficiente em 7,2% das crianças. Uma dose adicional de até 40mg/kg foi administrada nos casos de insucesso, com redução das falhas de sedação para 3,3%.<sup>9</sup>

Em nosso serviço, observamos incidência de 6,5% de eventos adversos. Os eventos adversos observados e sua frequência foram semelhantes aos descritos por outros autores, ou seja: reação paradoxal (1,3%); queda da SpO<sub>2</sub> (1%); vômitos (0,5%) e bradicardia (0,1%).<sup>9</sup> Em relato de outra grande série de casos, Avlonitou et al. compilaram os eventos adversos após sedação com HC para exames auditivos em 1.903 crianças com até 14 anos (568 menores de seis meses de vida).<sup>8</sup> Nesse estudo, observaram hiperatividade em 8% dos casos, vômitos em 11%, desconforto respiratório leve em 0,5% e apneia em 0,2%.<sup>8</sup>

Prematuridade e menor idade são fatores reconhecidos associados a maior risco de eventos adversos após sedação com HC.<sup>10</sup> Esses dois fatores estavam presentes no caso do lactente que apresentou bradicardia em nosso laboratório. Assim como observado por nós, outros auto-

**Tabela 1** Eventos adversos observados após administração de hidrato de cloral para 277 lactentes

	Número	Porcentagem
Tosse e/ou secreção na via aérea	5	1,8
Desconforto respiratório alto	4	1,4
Vômitos	3	1,1
Queda na saturação de oxigênio	2	0,7
Distensão abdominal	2	0,7
Soluços prolongados	1	0,4
Bradicardia	1	0,4

res já relataram que os casos de bradicardia induzida pelo HC tendem a ser responsivos a estímulos físicos, com boa evolução.<sup>9,10</sup>

A segurança do HC (80mg/kg) também já foi estudada em um grupo de 1.095 crianças (idade entre um mês e três anos) sedadas para ecocardiogramas.<sup>11</sup> Nesse grupo de risco, constituído em sua grande maioria por cardiopatas, 10,8% apresentaram algum evento adverso, como queda da SpO<sub>2</sub> (5,9%), hipercapnia (6,6%), obstrução de vias aéreas (1,4%), apneia (0,3%), hipotensão (0,4%) e vômitos (0,4%). Das crianças avaliadas, 24% apresentaram queda na frequência cardíaca igual ou superior a 20%, mas somente 1,4% apresentou queda da frequência cardíaca abaixo dos limites normais para a idade.<sup>11</sup> Intervenções maiores, como ventilação com máscara e expansão volêmica, foram necessárias em cinco casos (<0,5%), com intubação traqueal em um deles.<sup>11</sup>

Uma revisão dos relatos de eventos adversos associados à sedação entre crianças americanas identificou 95 casos graves relatados até o fim da década de 1990.<sup>5</sup> Desses, 20 foram relacionados ao uso de HC, com 13 casos que evoluíram para óbito ou dano neurológico permanente. Entre esses casos mais graves, o HC foi administrado de forma isolada em sete pacientes e em combinação com outros medicamentos em seis.<sup>5</sup> Sobre dose de HC foi verificada em quatro casos e nove apresentavam problemas clínicos preexistentes, como traqueomalácia, traqueostomia, síndromes genéticas, cardiopatias congênitas e paralisia cerebral.<sup>5</sup>

Apesar da existência desses relatos de eventos adversos graves, o HC já foi administrado para exames de função pulmonar em um grande número de estudos que envolveram milhares de lactentes com problemas respiratórios, com pequena incidência de eventos adversos e sem relato de óbito ou seqüela permanente.<sup>1</sup>

Diversas outras opções de medicamentos para sedação de lactentes são disponíveis, cada um com vantagens e desvantagens específicas. O midazolam é um benzodiazepínico de curta duração bastante usado na prática clínica, especialmente na forma intravenosa. Além da necessidade de acesso venoso, o midazolam também pode causar depressão respiratória e hipotensão.<sup>12</sup> A principal vantagem do midazolam é a disponibilidade de um antagonista capaz de reverter seus efeitos.<sup>12</sup> Mais recentemente, a formulação intranasal do midazolam foi desenvolvida, mais conveniente para procedimentos ambulatoriais, porém com menor ação sedativa. A dexmedetomidina é um agonista seletivo  $\alpha$ 2-adrenérgico capaz de induzir sedação e analgesia leve, usada em diversos procedimentos diagnósticos.<sup>13</sup> É administrada preferencialmente na forma intravenosa, com pequena taxa de insucesso, e seus efeitos adversos mais comuns são bradicardia e alterações na pressão arterial.<sup>13,14</sup> O efeito da dexmedetomidina no sistema respiratório é pequeno e, diferentemente do HC, esse sedativo parece ser seguro em crianças com distúrbios obstrutivos da via aérea superior, mas estudos em crianças pequenas ainda são limitados.<sup>14</sup>

Em conclusão, os dados obtidos em nosso serviço são semelhantes aos observados por outros e demonstram que o HC, nas doses estudadas, é um medicamento seguro e eficaz para a sedação de lactentes em procedimentos de curta duração, como os testes de função pulmonar. Devido à possibilidade de eventos adversos graves, as recomendações

referentes à dosagem e as contraindicações para o uso do HC devem ser seguidas de forma rígida. A sedação com HC deve sempre ser feita por equipe treinada, com supervisão médica e monitoramento contínuo dos lactentes. Atenção especial deve ser dada aos lactentes pertencentes aos grupos de risco, como aqueles nascidos de forma prematura.

## Financiamento

O estudo não recebeu financiamento.

## Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

## Referências

1. Stocks J, Sly PD, Tepper RS, Morgan WJ. Infant respiratory function testing. New York: Wiley-LissInc; 1996.
2. Allegaert K, Daniels H, Naulaers G, Tibboel D, Devlieger H. Pharmacodynamics of chloral hydrate in former preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2005;164:403-7.
3. Ren C, Robinson P, Ranganathan S. Chloral hydrate sedation for infant pulmonary function testing. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49:1251-2.
4. Peterson-Carmichael SL, Rosenfeld M, Ascher SB, Hornik CP, Arets HG, Davis SD, et al. Survey of clinical infant lung function testing practices. *Pediatr Pulmonol*. 2014;49:126-31.
5. Coté CJ, Karl HW, Notterman DA, Weinberg JA, McCloskey C. Adverse sedation events in pediatrics: analysis of medications used for sedation. *Pediatrics*. 2000;106:633-44.
6. Stocks J, Godfrey S, Beardmore C, Bar-Yishay E, Castile R. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. European Respiratory Society/American Thoracic Society. Plethysmographic measurements of lung volume and airway resistance. ERS/ATS Task Force on Standards for Infant Respiratory Function Testing. *European Respiratory Society/American Thoracic Society*. *Eur Respir J*. 2001;17:302-12.
7. American Thoracic Society; European Respiratory Society. Statement: raised volume forced expirations in infants: guidelines for current practice. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:1463-71.
8. Avlonitou E, Balatsouras DG, Margaritis E, Giannakopoulos P, Douniadakis, Tsakanikos M. Use of chloral hydrate as a sedative for auditory brainstem response testing in a pediatric population. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011;75:760-3.
9. West SK, Griffiths B, Shariff Y, Stephens D, Mireskandari K. Utilisation of an outpatient sedation unit in pediatric ophthalmology: safety and effectiveness of chloral hydrate in 1509 sedation episodes. *Br J Ophthalmol*. 2013;97:1437-42.
10. Litman RS, Sooin K, Salam A. Chloral hydrate sedation in term and preterm infants: an analysis of efficacy and complications. *Anesth Analg*. 2010;110:739-46.
11. Heistein LC, Ramaciotti C, Scott WA, Coursey M, Sheeran PW, Lemler MS. Chloral hydrate sedation for pediatric echocardiography: physiologic responses, adverse events, and risk factors. *Pediatrics*. 2006;117:e434-41.
12. Macias CG, Chumpitazi CE. Sedation and anesthesia for CT: emerging issues for providing high-quality care. *Pediatr Radiol*. 2011;41Suppl2:S517-22.
13. Callahan P, Pinto SJ, Kurland G, Cain JG, Motoyama EK, Weiner DJ. Dexmedetomidine for infant pulmonary function testing. *Pediatr Pulmonol*. 2015;50:150-4.
14. Tobias JD. Sedation for infants and children outside of the operating room. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015;28:478-85.