

Reação de Tipo Alérgico ao Midazolam: Descrição de um Caso

D.F. Duarte, TSA¹, S.G. Pederneiras, TSA² & H.M.C.S. Vieira, TSA³

Duarte D F, Pederneiras S G, Vieira H M C S – Allergic reaction to midazolam: case report.

Os benzodiazepínicos tornaram-se disponíveis para uso terapêutico no início da década de 60. Apresentam em comum os seguintes efeitos: ansiolítico, hipnótico, amnésico, anticonvulsivante e miorelaxante¹. Graças aos três primeiros, têm sido largamente utilizados como medicação pré-anestésica, agentes de indução anestésica e sedativos em anestesia regional. Os benzodiazepínicos mais empregados em anestesiologia são o diazepam, o flunitrazepam e o midazolam para os quais são apontadas as seguintes vantagens: margem de segurança elevada, ausência de efeitos expressivos sobre o Sistema Nervoso Autônomo, manutenção da estabilidade cardiovascular, ausência de movimentos involuntários durante a indução e aparecimento extremamente raro de reações alérgicas². Recentemente foi observado um caso não Hospital Governador Celso Ramos muito sugestivo de hipersensibilidade medicamentosa após a administração de midazolam.

DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente do sexo feminino, com 38 anos, branca, casada, 76 kg, 1,67m, a ser submetida a safenectomia bilateral. História de alergia de contato a sabonetes e de edema de Quincke ao tomar aperitivo à base de álcool, açúcar e limão (caipirinha). Hipotensão moderada após um comprimido de lorazepam. Nenhum outro dado digno de registro. Ao exame físico e laboratorial nenhuma anormalidade foi constatada: PA 120/80 mmHg, pulso de 84 bpm, Ht 39, Hb 13,2 g%, glicemia 92 mg% e ECG normal.

A paciente havia sido submetida a cinco anestésias anteriores: uma peridural e um bloqueio subaracnóideo para cesareanas; duas anestésias gerais

com tiopental e N20/O2 – halotano para colcistectomia e herniorrafia incisional (na primeira foi feita uma colangiografia transoperatória e administrada succinilcolina para facilitar a intubação traqueal. Em ambas recebeu pancurônio e foi pré-medicação com diazepam); uma anestesia geral para mamoplastia com agentes desconhecidos. Em nenhuma dessas anestésias ocorreram complicações. No procedimento atual a pré-medicação consistiu de diazepam 15 mg VO. Foi executada peridural lombar com agulha 15T entre L3 e L4, com a paciente em DLE. A punção foi realizada sem dificuldades, sendo injetados 20 ml de bupivacaína 0,5% com adrenalina 1:200.000. Foi constatado nível de insensibilidade à dor em T10.

Após instalado o bloqueio, estando a PA estável, em torno de 130/80 mmHg e o pulso também estável em torno de 72 bpm a paciente queixou-se de frio e solicitou sedação. Foi administrada 5 mg de midazolam IV e, após 15 min, durante os quais constatou-se evidente sedação, a paciente começou a falar incoerentemente, em tom alto e repetindo frases. Foi então novamente administrada midazolam na mesma dose, e, imediatamente após, observou-se obstrução nasal, reflexos esternutatórios intensos e eritema na face, membros superiores, tórax e pescoço. em 45 seg a paciente perdeu a consciência, a PA tornou-se praticamente imperceptível e o pulso radial deixou de ser palpado. Pelo ECG constatou-se intensa bradicardia. Foram infundidos, rapidamente, 1.000 ml de solução de Ringer e administradas duas doses de efedrina 15 mg I V e 500 mg de hidrocortisona. Concomitantemente, foi ofertado O₂ a 100% sob máscara. Constatou-se retorno parcial da consciência, recuperação da PA para 110/70 mmHg e do pulso para 104 bpm, persistindo o eritema generalizado. A cirurgia terminou às 14 h e a paciente foi transportada para a Sala de Recuperação onde permaneceu até às 17:30 h sem novas intercorrências.

Cerca de 120 dias após a cirurgia foram realizados testes cutâneos, usando-se a técnica da escarificação, com as seguintes substâncias: histamina, água destilada, diazepam, midazolam e bupivacaína. As três últimas drogas foram administradas em diluição de 1:1.000 em água destilada. Afora a histamina (controle), observou-se reação fracamente positiva (+) para o midazolam, que foi então injetado

1 Professor Titular de Anestesiologia – UFSC

2 Membro do CET Integrado da FHSC

3 Imuno-alergista do Hospital Infantil Joana de Gusmão-FHSC
Membro do Comitê de Alergia e Imunologia da SBP

Correspondência para Danilo Freire Duarte
Rua Luis Delfino, 15
88015 – Florianópolis – SC

Recebido em 4 de abril de 1989

Aceito para publicação em 2 de junho de 1989

© 1989, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

por via intradérmica (0,02 ml na mesma concentração) resultando uma resposta fortemente positiva. Formou-se uma pápula de 11 mm, com pseudópodos, circundada por eritema. Para as demais substâncias o resultado foi negativo.

DISCUSSÃO

Qualifica-se como reação do tipo alérgico (RTA) toda aquela qual qualitativamente diferente da esperada³.

Existe uma certa confusão na literatura média no que concerne à terminologia das manifestações alérgicas⁴. Pode-se, no entanto, reuni-las em dois grandes grupos de reação: anafilática e anafilactóide? A primeira seria IgE dependente ou desencadeada por ativação do complemento através da via clássica ou da via alternativa. A segunda seria resultante da ação direta da droga sobre os mastócitos e os basófilos. Em ambos os casos ocorre liberação de mediadores químicos responsáveis pela sintomatologia, sendo a histamina o principal mediador no homem⁶. É impossível identificar o tipo de reação e a droga responsável, sem a ajuda de um imuno-alergista. Um plano para obter essa identificação foi sugerido recentemente por Watkins⁷.

A sintomatologia apresentada pela paciente no caso em pauta insinua alergia à droga. É muito pouco provável que hipotensão grave se instale abruptamente, cerca de 40 min após a injeção de um anestésico no espaço peridural, em consequência de alterações hemodinâmicas desencadeadas por esse tipo de anestesia, principalmente tratando-se de um paciente normovolêmico, com perdas inexpressivas de sangue no curso da cirurgia. Mais improvável ainda seria a associação da hipotensão com eritema generalizado. Aceito o diagnóstico de reação anafilática ou anafilactóide, restaria a identificação da droga desencadeante. A relação causal, ou seja, o aparecimento da sintomatologia logo depois de injetada a segunda dose de midazolam é muito sugestiva. É bem verdade que o aparecimento de sintomas compatíveis com reação alérgica podem surgir até 30 min pós-administração da droga responsável, ou mesmo mais tardiamente. Contudo, o anestésico administrado foi bupivacaína, e é extremamente

raro que anestésicos locais do tipo amida sejam responsáveis por manifestações de hipersensibilidade^{8,9}, exceção feita à presença de metilparabem. Havia sido administrada diazepam cerca de 2h 30 min VO, antes do acidente, portanto com um intervalo no qual reações desse tipo são menos frequentes. Há publicações apontando o diazepam como provável desencadeante de RTA^{10,11}. No entanto, Huttel e col¹¹ discutem se, nos dois casos por eles apresentados, o cremóforo, solvente do diazepam, não foi o agente Musal, atuando através da ativação do complemento, pelo menos em um dos casos. De qualquer forma, como o diazepam e o midazolam pertencem ao mesmo grupo farmacológico, não é impossível admitir, embora não se possa comprovar, a existência de sensibilização cruzada com o próprio diazepam ou com outro benzodiazepínico. Deve ser lembrado que a paciente apresentou hipotensão depois de ter ingerido um comprimido de lorazepam.

O tratamento administrado pode ser discutido. Numa reação grave, como a do caso descrito, seria mais indicado administrar adrenalina IV que, graças a uma expressiva atividade beta 1, estimula a atividade cardíaca e, em função da atividade beta 2, aumenta o cAMP que, por sua vez, inibe a degranulação dos mastócitos⁵ além de promover broncodilatação. A efedrina é um simpatomimético de ação indireta, que libera, predominantemente, noradrenalina, embora exerça discreta estimulação direta em alguns adrenoceptores¹². Haveria também indicação para o uso de um anti-histamínico H₁. Todavia, o mais recomendado é a difenil-hidramina, não disponível em nosso meio sob forma injetável⁵. Os testes cutâneos não foram realizados numa data mais próxima do acidente, como seria o indicado¹³, por dificuldades em contactar a paciente que havia se ausentado da cidade. A despeito dessa falha, os resultados obtidos permitem apontar o midazolam como o agente responsável pela RTA, e sugerir um mecanismo imuno-mediado, provavelmente IgE dependente.

A descrição deste caso alerta os anesthesiologistas para possíveis reações de hipersensibilidade a benzodiazepínicos.

REFERÊNCIAS

1. Boy LDH - The role of hypnotic agents in intravenous anesthesia - Benzodiazepine and non barbiturates hypnotic drugs used for Induction and maintenance of anesthesia, *Clinics in Anesthesiology* 1984; 2:65-87.
2. Kanto J, Klotz U: Intravenous benzodiazepines as anaesthetic agents: Pharmacokinetics and clinical consequences. *Acta Anaesth Scand* 1982; 26:554-569.
3. Quevedo-Arenchenderra MA, Celorrio L J: Reações adversas de tipo alérgico en anestesia, *Rev Española Anest Rean* 1986; 33:117-129.
4. Levy J H: Allergic reaction and anesthesia, *International Anesthesia Research Society - Review courses lectures* 1986; 110-114.
5. Stoelting R K: Allergic reaction during anesthesia, *Anesth Analg* 1983; 62:341-356.
6. Wasserman S : Mediators of immediate hypersensitivity, *J Allergy Clin Immunol*, 1983; 72:101-115.
7. Watkins J: Investigation of allergic and hypersensitivity reaction to anesthetic agents. *Br J Anaesth* 1987; 59:104-111.

por via intradérmica (0,02 ml na mesma concentração) resultando uma resposta fortemente positiva. Formou-se uma pápula de 11 mm, com pseudópodos, circundada por eritema. Para as demais substâncias o resultado foi negativo.

DISCUSSÃO

Qualifica-se como reação do tipo alérgico (RTA) toda aquela qual qualitativamente diferente da esperada³.

Existe uma certa confusão na literatura média no que concerne à terminologia das manifestações alérgicas⁴. Pode-se, no entanto, reuni-las em dois grandes grupos de reação: anafilática e anafilactóide? A primeira seria IgE dependente ou desencadeada por ativação do complemento através da via clássica ou da via alternativa. A segunda seria resultante da ação direta da droga sobre os mastócitos e os basófilos. Em ambos os casos ocorre liberação de mediadores químicos responsáveis pela sintomatologia, sendo a histamina o principal mediador no homem⁶. É impossível identificar o tipo de reação e a droga responsável, sem a ajuda de um imuno-alergista. Um plano para obter essa identificação foi sugerido recentemente por Watkins⁷.

A sintomatologia apresentada pela paciente no caso em pauta insinua alergia à droga. É muito pouco provável que hipotensão grave se instale abruptamente, cerca de 40 min após a injeção de um anestésico no espaço peridural, em consequência de alterações hemodinâmicas desencadeadas por esse tipo de anestesia, principalmente tratando-se de um paciente normovolêmico, com perdas inexpressivas de sangue no curso da cirurgia. Mais improvável ainda seria a associação da hipotensão com eritema generalizado. Aceito o diagnóstico de reação anafilática ou anafilactóide, restaria a identificação da droga desencadeante. A relação causal, ou seja, o aparecimento da sintomatologia logo depois de injetada a segunda dose de midazolam é muito sugestiva. É bem verdade que o aparecimento de sintomas compatíveis com reação alérgica podem surgir até 30 min pós-administração da droga responsável, ou mesmo mais tardiamente. Contudo, o anestésico administrado foi bupivacaína, e é extremamente

raro que anestésicos locais do tipo amida sejam responsáveis por manifestações de hipersensibilidade^{8,9}, exceção feita à presença de metilparabem. Havia sido administrada diazepam cerca de 2h 30 min VO, antes do acidente, portanto com um intervalo no qual reações desse tipo são menos frequentes. Há publicações apontando o diazepam como provável desencadeante de RTA^{10,11}. No entanto, Huttel e col¹¹ discutem se, nos dois casos por eles apresentados, o cremóforo, solvente do diazepam, não foi o agente Musal, atuando através da ativação do complemento, pelo menos em um dos casos. De qualquer forma, como o diazepam e o midazolam pertencem ao mesmo grupo farmacológico, não é impossível admitir, embora não se possa comprovar, a existência de sensibilização cruzada com o próprio diazepam ou com outro benzodiazepínico. Deve ser lembrado que a paciente apresentou hipotensão depois de ter ingerido um comprimido de lorazepam.

O tratamento administrado pode ser discutido. Numa reação grave, como a do caso descrito, seria mais indicado administrar adrenalina IV que, graças a uma expressiva atividade beta 1, estimula a atividade cardíaca e, em função da atividade beta 2, aumenta o cAMP que, por sua vez, inibe a degranulação dos mastócitos⁵ além de promover broncodilatação. A efedrina é um simpatomimético de ação indireta, que libera, predominantemente, noradrenalina, embora exerça discreta estimulação direta em alguns adrenoceptores¹². Haveria também indicação para o uso de um anti-histamínico H₁. Todavia, o mais recomendado é a difenil-hidramina, não disponível em nosso meio sob forma injetável⁵. Os testes cutâneos não foram realizados numa data mais próxima do acidente, como seria o indicado¹³, por dificuldades em contactar a paciente que havia se ausentado da cidade. A despeito dessa falha, os resultados obtidos permitem apontar o midazolam como o agente responsável pela RTA, e sugerir um mecanismo imuno-mediado, provavelmente IgE dependente.

A descrição deste caso alerta os anesthesiologistas para possíveis reações de hipersensibilidade a benzodiazepínicos.

REFERÊNCIAS

1. Boy LDH - The role of hypnotic agents in intravenous anesthesia - Benzodiazepine and non barbiturates hypnotic drugs used for Induction and maintenance of anesthesia, *Clinics in Anesthesiology* 1984; 2:65-87.
2. Kanto J, Klotz U: Intravenous benzodiazepines as anaesthetic agents: Pharmacokinetics and clinical consequences. *Acta Anaesth Scand* 1982; 26:554-569.
3. Quevedo-Arenchenderra MA, Celorrio L J: Reações adversas de tipo alérgico en anestesia, *Rev Española Anest Rean* 1986; 33:117-129.
4. Levy J H: Allergic reaction and anesthesia, *International Anesthesia Research Society - Review courses lectures* 1986; 110-114.
5. Stoelting R K: Allergic reaction during anesthesia, *Anesth Analg* 1983; 62:341-356.
6. Wasserman S : Mediators of immediate hypersensitivity, *J Allergy Clin Immunol*, 1983; 72:101-115.
7. Watkins J: Investigation of allergic and hypersensitivity reaction to anesthetic agents. *Br J Anaesth* 1987; 59:104-111.

8. Goldberg M, Allergy and anaphylaxis, in: Soelting R K, Barash P G, Gallergher T J, Advances in Anaesthesia, vol 3, Year Book Medical Pub INC, Chicago-London 1986; 133-167.
9. Brown D T, Beamish D, Wildsmith J A W: Alergic reaction to an amide local anaesthetic, Br J Anaesth 1981; 53:435-437.
10. Milner L: Allergy to diazepam, Br Med J 1977; 1:114.
11. Hüttel MS, Olesem AS, Stoffersen E: Complement-mediated reaction to diazepam with cremofor as solvent (Stesolid Mr), Br J Anaesth 1980; 52:77-79.
12. Robinson R L: Sympathomimetic drugs, in: C R, Stitzel R E (Editores), Modern Pharmacology, Little Brown and Company, Boston 1982; 123-140.
13. Laxenaire MC, Moneret-Vautrin DA, Vervloët D, Alazia M, François G: Accidents anaphylactoides graves peranesthésiques, Ann Fr Anesth Réanim 1985; 4:30-46.