

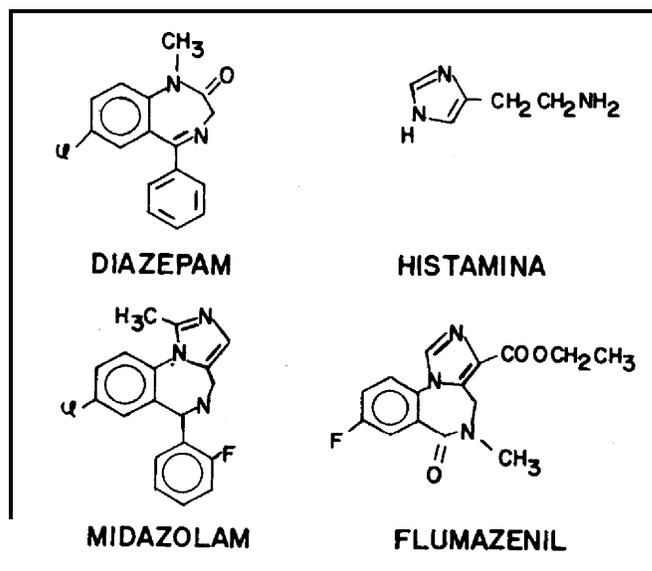
## Reação Alérgica ao Midazolam: Anafilática ou Anafilactóide?

Desde os primeiros estudos psicofarmacológicos de Randall<sup>1</sup> em 1961 sobre o clordiazepóxido, cada vez mais benzodiazepínicos fazem parte do arsenal terapêutico do anestesiológico durante os bloqueios anestésicos, graças a suas propriedades sedativas, hipnóticas, ansiolíticas, amnésticas e eventualmente anticonvulsivante.<sup>2</sup> No presente volume da Rev-Bras. Anest. está descrito um caso clínico de uma rara reação de hipersensibilidade à injeção de midazolam: eritema, hipotensão, dispnéia —, inclusive com intradermo-reação positiva “a posterior”.

Reações alérgicas à administração de drogas em anestesia locorregional são duas principais: anafilaxia — reação imediata (tipo I) mediada pelo anticorpo IgE e a anafilactóide — liberação de histamina mediada pelo  $CA^{++}$  através da degranulação dos mastócitos e basófilos independente do IgE. Enquanto a reação anafilática exige exposição prévia à droga (sensibilização) levando a ligação do IgE a receptores específicos em mastócitos tissulares e basófilos circulantes, existem drogas que podem liberar histamina após a primeira injeção por mecanismo tóxico-idiossincrásico (dose-dependente), podendo ser sustado com aumento do AMPc<sup>3,5</sup>. A reação anafilactóide tem freqüência imprevisível com múltiplos fatores predisponentes: genéticos; estresse; processos imunológicos; alto peso molecular; e velocidade de injeção. No entanto, a baixa freqüência contrasta com a alta morbidade, inclusive com mortalidade de até 10%<sup>6</sup>.

A opção por técnica de anestesia local não exclui a pesquisa de história de alergia prévia e deve-se atender no pré e peroperatório para a administração de drogas potencialmente liberadoras de histamina como os anestésicos locais e as drogas adjuvantes: 1º, Anestésico local tipo éster já que na sua biotransformação há formação de PABA liberador de histamina<sup>7,8</sup>; o preservativo fungistático metilparabem presente nos frascos-ampola de lidocaína e bupivacaína, devido à dificuldade de esterelização da tampa de borracha<sup>7</sup>. 2º) Opiáceo — a morfina

pode liberar histamina com aparecimento de urticária e hipotensão arterial<sup>9</sup>; há descrição de reação anafilática à meperidina IgE dependente com broncoespasmo e parada cardíaca<sup>10</sup>, 3º) Barbiturato-tiopental pode induzir reações tipo anafilática<sup>11</sup> e/ou anafilactóide<sup>12</sup>. 4º) Benzodiazepínicos — rara hipersensibilidade, tanto para os de ação prolongada (diazepam, flunitrazepam), quanto os de ação curta como o midazolam cuja vantagem principal é a baixa incidência de flebite<sup>13</sup>, Hipotensão arterial abrupta em pacientes idosos, desidratados ou de alto risco após flunitrazepam EV pode ser decorrente da liberação de histamina<sup>14</sup>. O diazepam quando dissolvido em propilenoglicol não desencadeia reação anafilática, mas com alta taxa de flebite; quando dissolvido em polietilenoglicol (cremóforo), reduz o aparecimento de flebite, mas aumenta as reações alérgicas<sup>14,15</sup>. curiosamente, na síntese de grupo hidrossolúvel imidazobenzodiazepínico, o núcleo de imidazol presente na histamina (ver Figura) foi fundido ao núcleo benzodiazepínico<sup>16</sup>, o que pode ter influenciado a sua capacidade de liberar a hista-



mina, inclusive com possibilidade de hipersensibilidade cruzada com o flumazenil (Ro-15-1788).

Na profilaxia de reação alérgica a drogas, deve-se valorizar a história clínica de prévia sensibilidade, sempre empregando a menor dose e numa menor velocidade de injeção<sup>4,5</sup>. Pode-se injetar previamente bloqueador histamínico H1 (prometazina, difenidramina) ou anti-histamínico H2 (cimetidina ou ranitidina). Entretanto, o tratamento de uma reação anafilática ou anafilactóide visa a uma rápida e decisiva recuperação das funções hemodinâmicas e pulmonares face a gravidade do quadro clínico<sup>17,18</sup>: 1º) Correção da hipoxemia e aumento do AMPc – oxigenação com manutenção das vias aéreas permeáveis; injetar preliminarmente adrenalina (2 µg.kg<sup>-1</sup>) ou aminofilina (5 µg.kg<sup>-1</sup>) para manter os brônquios dilatados, inotropismo positivo e mastócitos estabilizados. No caso específico da reação alérgica ao midazolam, a metilxantina teria um efeito despertador além do aumento do AMPc, por ser um antagonista benzodiazepínico inespecífico<sup>19</sup> 2º) Restauração do volume intravascular – posicionamento em Trendelenburg, reposição generosa de cristalóides e administração de agonistas alfa-adrenérgicos (metaraminol, paretrina, efedrina, dopamina, noradrenalina); 3º) Controle de me-

diadores – para evitar a ligação da histamina ainda circulante aos brônquios, administrar anti-histamínicos H1 (prometazina – 1µg.kg<sup>-1</sup> ou difenidramina – 2 µg.kg<sup>-1</sup>) e cimetidina (2 µg.kg<sup>-1</sup>) para diminuir disritmias cardíacas; hidrocortisona (5 µg.kg<sup>-1</sup>) ou dexametasona (0.1 µg.kg<sup>-1</sup>) para estabilizar a membrana dos lisosomas.

Embora as reações alérgicas às drogas não sejam totalmente previsíveis, podem ser realizados testes cutâneos e laboratoriais além de uma detalhada anamnese clínica<sup>3-5</sup>. Outros agentes potencialmente alergênicos podem ser empregados durante a anestesia locorregional como o sangue e seus substitutos<sup>20</sup>, contrastes iodetados<sup>21</sup> e antibiótico como as penicilinas<sup>22</sup>. Diante do paradigma elevada morbimortalidade X raridade, o anestesiológista deve estar preparado para pôr em execução uma agressiva e coordenada terapêutica para a reação anafilática ou anafilactóide. Uma hipotensão arterial severa e prolongada decorrente da ação vasodilatadora do midazolam associada ao bloqueio simpático da anestesia peridural e da ação vascular da histamina liberada pode ter graves repercussões cardiovasculares e neurológicas, sendo o próprio êxito letal.

Dr. Nilton Bezerra do Vale  
Av. Getúlio Vargas, 550/201  
59000 – Natal – RN

#### REFERÊNCIAS

1. Randall L O – Pharmacology of chlordiazepoxide (librium). Dis. Nerv. System 1961; 22(2): 7-5 supl. 7.
2. Whitwan J G – Benzodiazepines. Anesthesia, 1987; 42:1225-1227.
3. Stoelting R K – Allergic reactions during anesthesia. Anesth Analg, 1983; 62:341-356.
4. Conceição M J – Reação de Hipersensibilidade a Anestésicos Venosos. Rev Bras Anest, 1986; 36(6): 477-484
5. Imbeloni L E, Manhães W L – Reações Anafiláticas e Anafilactóides. Rev Bras Anest, 1987; 37 (4): 261-270,
6. Langrehr D, Newton D, Agoston S – Epidemiology of adverse reactions in anesthesia in Germany and the Netherlands. Klin Wochenscher, 1982; 60: 1010-1016.
7. Ritchie J M, Greene N M – Local Anesthetics, em: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th ed, McMillan Publishing Co, N York, 1985 p. 302.
8. Saverese= J J, Covino B G - Farmacologia Básica e Clínica de Medicamentos Anestésicos Locais, em: R D Miller – Tratado de Anestesia 2ª ed Editora Manole, 1989 p. 1007.
9. Rosow C E, Moss J, Philbin D M, 6avarese J J – Histamine release during morphine and fentanyl anesthesia. Anesthesiology, 1981; 56: 93-96.
10. Levy J H, Rockoff M A – Anaphylaxis to meperidine. Anesth Analg, 1982; 61:301-302.
11. Clark M M, Clockburn H A – Anaphylatoid response to thiopentone, Br J Anaesth, 1971; 43:185-189.
12. Hirshman CA, Peters J, Cartwright-Lee I – Leucocyte Histamine release to thipental. Anesthesiology, 1982; 56:64-67.
13. Dundee J W - New iv. Anesthetics. Br J Anaesth, 1979; 51:641.
14. Kanto J, Klotz U – Intravenous Benzodiazepines as Anaesthetic agents: Pharmacokinetics and Clinical Consequences. Acta Anaesth Scand, 1982; 26:554-569.
15. Christensen B G, Hansen T - Diazepam-injektjoner of tromboflebit. T. Norske Laegeforen, 1977; 97:1767-1769.
16. Walser A, Benjamin L E, Flynn T, Mason C, Schwartz R, Fryer R I – Quinazolines and 1.4-benzodiazepines. Synthesis and Reactions of imidazol [1,5-a], [1,4] benzodiazepines. J. Org Chem, 1978; 43: 936-944.
17. Foreman J C – The Pharmacological Control of imediate Hypersensitivity Annu Rev Pharmacol Toxicol, 1981; 21:63-81.
18. Douglas W W – Histamine and 5-hydroxytryptamine(serotonin) and their antagonists em: Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7th ed MacMillan Publishing Co N York, 1985, p. 605.
20. Ring J, Messmer K – Incidence and Severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. Lancet, 1977; 1:476-478.
21. Haynes R C, Murad F – Thyroid and Antithyroid Drugs em Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. MacMillan Publising Co N York, 7th ed, 1985, p.1406.
22. Barnet AS, Hirshman C A - Anaphylatic Reaction to Cephapirin during Spinal Anesthesia. Anesthesiology, 1975; 43: 476-478.