

ARTIGO DE PERSPECTIVA

Midazolam - Amigo ou Inimigo?

Midazolam - Friend or Foe?

Caroline Dahlem^{1,2*}

Autores

¹ Assistente Hospitalar de Anestesiologia, Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga EPE, Santa Maria da Feira, Portugal.

² CINTESIS – Centro de Investigação em Tecnologias e Serviços de Saúde, Porto, Portugal.

Palavras-chave

Dor; Hiperalgésia; Midazolam

Keywords

Hyperalgésia; Midazolam; Pain

Em Portugal realizam-se anualmente cerca de 700 000 cirurgias no Sistema Nacional de Saúde^a e, neste contexto, a maioria dos doentes sofre um grau variável de ansiedade peri-operatória.¹ Quando excessiva, a ansiedade está associada ao aumento das complicações pós-operatórias, pelo que têm vindo a ser discutidas e implementadas várias medidas para controlo da ansiedade, onde se inclui a intervenção farmacológica.² O midazolam é um dos fármacos mais utilizados como pré-medicação ansiolítica, pela sua curta duração de acção, por promover amnésia e ter um efeito sinérgico que permite reduzir a dose dos anestésicos gerais.² Por outro lado, a sedação ligeira a moderada para realização de técnicas de anestesia regional aumentam o conforto do doente e facilitam a própria realização da técnica pelo anestesiológista. No entanto, a prescrição de pré-medicação (incluindo de midazolam) varia largamente entre hospitais e mesmo entre anestesiológistas do mesmo hospital, não se conhecendo dados concretos sobre a realidade portuguesa. Não existe ainda evidência clara sobre qual o efeito do midazolam na nociceção. Diversos estudos animais e humanos demonstraram que a administração regional de midazolam, seja em bloqueios do neuroeixo ou de nervos periféricos, tem um efeito consistentemente analgésico.³⁻⁵ No entanto, quando a administração é sistémica, estudos em ratos apontam para um possível efeito contrário, de hiperalgésia.⁶⁻⁸ Ao longo dos últimos anos, alguns autores têm alegado que a administração sistémica de midazolam em humanos também parece, tal como a regional, ter um efeito antinociceptivo, por reduzir o consumo de analgésicos no período pós-operatório imediato.⁹⁻¹²

Todavia, outra possibilidade a considerar é a de que o suposto efeito analgésico, concluído nestes estudos devido à menor necessidade de analgesia de resgate na unidade de cuidados pós-anestésicos, resulte apenas do efeito sedativo do midazolam, pois doentes mais sedados irão reportar menos frequentemente dor.¹⁰⁻¹²

De facto, Frölich demonstrou em 2013 que a administração intravenosa de midazolam aumentava a percepção de vários estímulos dolorosos induzidos em voluntários saudáveis.¹³ Num trabalho retrospectivo realizado num hospital português que incluiu 270 doentes submetidos a artroscopia do joelho, encontrámos também uma associação estatisticamente significativa entre doses mais altas de midazolam e maior probabilidade de referir dor 24 horas após a cirurgia, com um *odds ratio* ajustado de 1,73 [IC 95% 1,26;2,37]. Curiosamente, este efeito de hiperalgésia foi evidente apenas nos homens: apesar de as mulheres terem globalmente referido mais dor, nesse grupo não se encontrou relação entre dose de midazolam e intensidade da dor.¹⁴ Os dados destes dois estudos sugerem que, tal como verificado nos ratos, o midazolam administrado sistemicamente em humanos pode não ser analgésico. De facto, teremos de considerar a possibilidade de ter o efeito oposto, agravando a percepção da dor.

A dor é hoje considerada o 5º sinal vital e no contexto pós-cirúrgico é influenciada por vários factores endógenos, emocionais e físicos, sendo a própria ansiedade um dos mais relevantes factores preditivos da intensidade da dor aguda pós-operatória.¹⁵ Em Portugal, a dor crónica pós-cirúrgica (que se sabe estar associada à intensidade e duração da dor aguda), afecta cerca de 15% a 28% dos doentes submetidos a cirurgia.^{16,17} Por outro lado, o consumo crónico de benzodiazepinas é, provavelmente, um problema de saúde

*Autor Correspondente:

Caroline Sobral Dahlem

Morada: Serviço de Anestesiologia, Centro Hospitalar Entre Douro e Vouga, Rua Dr. Cândido de Pinho, 4520-211, Santa Maria da Feira, Portugal.

E-mail: caroline.dahlem@gmail.com

^a Dados relativos a 2017, Administração Central do Sistema de Saúde, I.P.

pública no nosso país, não se limitando à larga utilização do midazolam no contexto hospitalar mas abrangendo também os cuidados de saúde primários, e não se sabe até que extensão este consumo poderá interferir na nociceção.

Se o midazolam de facto causar hiperalgésia, estaremos nós anestesiológicos a contribuir inconscientemente para agravar a dor pós-operatória? Torna-se premente clarificar a relação entre ansiedade, midazolam e dor, esclarecendo se o midazolam tem, por si só, algum efeito na dor ou se esse efeito, seja analgésico ou hiperalgésico, surge através da ansiedade, que se adivinha como um importante modificador do efeito do midazolam sobre a percepção da dor. Ao estudar esta relação, poderemos clarificar se o efeito sobre a dor varia consoante as características demográficas e clínicas e assim reservar a utilização do midazolam para os grupos específicos de doentes que dele retirem mais benefícios do que riscos.

O midazolam tem sido ao longo de 3 décadas um excelente adjuvante na prática dos anestesiológicos, mas ao seu eventual contributo para o delirium pós-operatório^{18,19} soma-se agora um possível efeito nociceptivo, ainda que possa ser diferencial para diferentes grupos de doentes. Talvez seja a hora de reflectir colectivamente sobre o papel do midazolam na abordagem peri-operatória contemporânea, onde ele ainda merece certamente um lugar, mas eventualmente não a utilização generalizada que continua a ter na nossa prática diária.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Ethical Disclosures

Conflicts of interest: The authors report no conflict of interest.

Funding sources: No subsidies or grants contributed to this work.

Submissão: 31 de outubro, 2018 | Aceitação: 28 de novembro, 2018

Received: 31st of October, 2018 | Accepted: 28th of November, 2018

REFERENCES

1. Caumo W, Schmidt AP, Schneider CN, Bergmann J, Iwamoto CW, Bandeira D, et al. Risk factors for preoperative anxiety in adults. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45:298-307.
2. Subramanian V, Akkamahadevi P. The efficacy of different methods of pre-operative anaesthetics on perioperative anxiety in patients undergoing regional anaesthesia. *Indian J Anaesth*. 2016;60: 58. doi: 10.4103/0019-5049.174812.
3. Nahravani M, Tekye SM, Alipour M, Makhmalbaf H, Aghaee MA. Analgesia following arthroscopy - a comparison of intra-articular bupivacaine and/or midazolam and or fentanyl. *Arch Bone Joint Surg*. 2017;528-31.
4. Jarbo K, Batra YK, Nidhi M, Panda B. Brachial plexus block with midazolam and bupivacaine improves analgesia. *Can J Anesth*. 2005; 52:822-6.
5. Ho KM, Ismail H. Use of intrathecal midazolam to improve perioperative analgesia: a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care*. 2008;36:365-73.
6. Mantegazza P, Parenti M, Tammiso R, Vita P, Zambotti F, Zonta N. Modification Of The Antinociceptive Effect Of Morphine By Centrally Administered Diazepam And Midazolam. *Br J Pharmacol*. 1982;75:569-72.
7. Okulicz-Kozaryn I, Kaminska E, Luczak J, Szczawinska K, Kotlinska-Lemieszek A, Baxzyk E, et al. The Effects of midazolam and morphine on analgesic and sedative activity of ketamine in rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2000;11: 109-25.
8. Tatsuo MA, Salgado JV, Yokoro CM, Duarte ID, Francischi JN. Midazolam-induced hyperalgesia in rats: modulation via GABAA receptors at supraspinal level. *Eur J Pharmacol*. 1999;370:9-15.

9. Kain ZN, Sevarino F, Pincus S, Alexander GM, Wang SM, Ayoub C, et al. Attenuation of the Preoperative Stress Response with Midazolam. *Anesthesiology*. 2000;93:141-7.
10. Day MA, Rich MA, Thorn BE, Berbaum ML, Mangieri EA. A placebo-controlled trial of midazolam as an adjunct to morphine patient-controlled analgesia after spinal surgery. *J Clin Anesth*. 2014;26:300-8. doi: 10.1016/j.jclinane.2013.12.011.
11. Hasani A, Maloku H, Sallahu F, Gashi V, Ozgen SU. Preemptive analgesia with midazolam and diclofenac for hernia repair pain. *Hernia*. 2010;15:267-72. doi: 10.1007/s10029-010-0772-y.
12. Ong CK, Seymour RA, Tan JM. Sedation with midazolam leads to reduced pain after dental surgery. *Anesth Analg*. 2004;1289-93.
13. Frölich MA, Zhang K, Ness TJ. Effect of sedation on pain perception. *Anesthesiology*. 2013;118:611-21. doi: 10.1097/ALN.0b013e318281592d.
14. Coimbra L, Gouveia F, Fernandes A, Dahlem C, Alves L, Amaro L. Does intravenous midazolam induce hyperalgesia?. *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 2017;34(e55):59
15. Ip HY, Abrishami A, Peng PW, Wong J, Chung F. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption - a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2009;111:657-77. doi: 10.1097/ALN.0b013e3181aae87a.
16. Azevedo LF, Caseiro JM, Pozza D, Barata NE, Costa Pereira A, Castro Lopes JM. Estudo epidemiológico prospectivo e multicêntrico sobre dor crónica pos-operatória em Portugal - resultados preliminares. Lisboa: APED Livro do 3º congresso interdisciplinar de dor; 2010.
17. Guimaraes-Pereira L, Valdoleiros I, Reis P, Abelha F. Evaluating persistent postoperative pain in one tertiary hospital: incidence, quality of life, associated factors, and treatment. *Anesth Pain Med*. 2016; 6: e36461. doi: 10.5812/aapm.36461
18. Kassie GM, Nguyen TA, Kalisch Ellett LM, Pratt NL, Roughead EE. Preoperative medication use and postoperative delirium: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2017;17:298. doi: 10.1186/s12877-017-0695-x.
19. Kudoh A, Takase H, Takahira Y, Takazawa T. Postoperative confusion increases in elderly long-term benzodiazepine users. *Anesth Analg*. 2004;99:1674-8. doi: 10.1213/01.ANE.0000136845.24802.19