

Midazolam

Introdução

O midazolam foi sintetizado em 1976 por Fryer e Walser [1]. É uma imidazobenzodiazepina. O midazolam é uma benzodiazepina de acção curta. Tem uma estrutura química única que lhe confere um número de propriedades físico-químicas que a distingue de outras benzodiazepinas em termos das características farmacológicas e farmacocinéticas [1].

Em meio aquoso ácido com $\text{pH} < 4$ (a solução aquosa tem pH de 3,3) o midazolam é hidrossolúvel, pelo que geralmente não provoca irritação local quando injectado. Mas, no pH fisiológico torna-se altamente lipofílico, tornando-se uma das benzodiazepinas mais lipossolúveis. É compatível com glicose em água, soro fisiológico, lactato de Ringer e pode ser misturado numa seringa com sais ácidos de outros fármacos como a morfina, a butilescopolamina e outros. A lipossolubilidade do midazolam permite a sua rápida absorção do tracto gastrointestinal e a rápida penetração no tecido cerebral [1].

Farmacologia

O midazolam tem efeitos ansiolíticos, hipnóticos, anticonvulsivantes, relaxantes musculares e amnésicos anterógrados. A amnésia é independente do se ter atingido a inconsciência ou não [2].

O midazolam é rapidamente absorvido por via oral, com início de acção em 15 minutos e pico aos 30 a 90 minutos. Devido ao metabolismo de primeira passagem só 40 a 50% atinge a circulação sistémica. A duração de acção após a administração nasal é semelhante à da via oral, podendo o início da sedação ocorrer mais cedo. Por via rectal atinge o pico de concentração plasmática aos 9 a 29 minutos [3].

Após uma administração EV do fármaco o início da acção é cerca dos 3 minutos [3]. Por via IM, 80 a 100% do midazolam administrado é absorvido, com início de acção aos 5 minutos e pico aos 15 a 30 [3]. O volume de distribuição é maior nas mulheres, nos obesos, nos idosos e em indivíduos deitados relativamente aos que deambulam. A sua eliminação está parcialmente dependente da perfusão hepática e é eliminada quase exclusivamente por biotransformação. Inicialmente, é hidroxilada pela CYP3A4 [3] e o principal metabolito, α -hidroximidazolam, é conjugado rapidamente num glucoronídeo. O α -hidroximidazolam pode contribuir para a acção farmacológica do midazolam, em particular, depois de administração oral.

Liga-se extensivamente às proteínas plasmáticas (96 a 97%) independentemente da dose e da concentração plasmática. Nos doentes com insuficiência renal crónica, a percentagem de midazolam não ligado aumenta para 6,5% [3].

O midazolam tem uma semi-vida de eliminação curta de 1,5 a 3 horas [3]. É eliminado em 50% a 70% na urina como α -hidroximidazolam dentro de 24 horas de uma administração. Outros 2 metabolitos, 4-hidroximidazolam e α ,4-hidroximidazolam são excretados em quantidades pequenas (3% e 1%, respectivamente). Quantidades muito pequenas são excretadas como fármaco inalterado [2]. A depuração plasmática do midazolam está diminuída nos idosos, mas talvez só nos homens. Nos indivíduos deitados a depuração é maior do que nos que deambulam, provavelmente porque o fluxo sanguíneo hepático é maior em supino, e é maior ao fim do dia do que manhã. A semi-vida de eliminação do α -hidroximidazolam é de 1 hora.

Os receptores das benzodiazepinas foram identificados em vários tecidos, nomeadamente, no coração e nos músculos esqueléticos, embora predominem no SNC. O midazolam tem uma grande afinidade para os receptores das benzodiazepinas no SNC, cerca do dobro da afinidade do diazepam, por exemplo. A baixa incidência de depressão respiratória deve-se à baixa densidade de receptores no tronco cerebral [3].

O ácido gama-aminobutírico (GABA) é o neurotransmissor inibidor principal do sistema nervoso [4]. As benzodiazepinas aumentam a acção inibitória do GABA. Potenciam as acções inibitórias do GABA aumentando o fluxo de iões cloro através dos canais iónicos [3]. Este fluxo aumentado dentro das células diminui a sua capacidade de iniciar um potencial de acção. O receptor do GABA_A é um canal de cloro formado por 5 subunidades. A subunidade α do receptor GABA_A é o determinante predominante da afinidade e função das benzodiazepinas. Estas são moduladores do GABA_A que se ligam a sítios diferentes dos do GABA aumentando a afinidade do receptor para o GABA [4].

Efeitos indesejáveis

Efeitos indesejáveis do midazolam podem ocorrer e são múltiplos, mas na sua maioria associam-se ao uso concomitante de álcool ou outros fármacos ou drogas [5]. Os mais comuns são sonolência excessiva, sedação, confusão, dificuldade de concentração, tonturas com eventuais quedas e fracturas, alterações da coordenação motora, alterações da linguagem, diplopia, soluços, náuseas e vômitos [5].

Nas injecções IV pode ocorrer ocasionalmente dor local e tromboflebite [2].

O midazolam diminui a resistência vascular sistémica, sobretudo quando esta está já elevada, como nos hipertensos. Este efeito, reduzindo a *preload* e a *afterload* pode ser útil na melhoria da função na insuficiência cardíaca [2].

Se a consciência se perder com o midazolam, também a sensibilidade ao CO₂ se perde, causando depressão respiratória. No entanto, os casos fatais de toxicidade com o midazolam ocorreram com a combinação de midazolam com um opióide como o fentanilo [6]. Num estudo verificou-se que a combinação de fentanilo e midazolam aumentou significativamente a incidência de hipoxemia e apneia, mas não deprimiu a resposta ventilatória ao CO₂ mais do que o fentanilo isolado [6].

Verificou-se insónia *rebound* com a administração oral de 20 e 30 mg, mas não com 10mg. Este efeito na insónia, e também na ansiedade, ocorre frequentemente com as benzodiazepinas de acção curta. Pode ocorrer tolerância ao efeito hipnótico do midazolam dentro de uma semana, embora o resultado dos estudos não seja coincidente [2]. A tolerância limita a sua utilidade como hipnótico e ansiolítico quando esses efeitos são necessários por períodos longos.

O midazolam influencia a função psicomotora, com alterações da coordenação motora, o que torna perigoso o uso de máquinas e a condução. Após uma dose isolada essas actividades não se devem realizar durante 8 horas.

Os soluços são uma reacção frequente, mas desaparecem geralmente em minutos e não causam problemas significativos e não se requer que seja necessária imobilidade [3].

Os doentes com insuficiência hepática ou renal podem estar em risco de sedação prolongada como resultado da diminuição do metabolismo e da depuração do midazolam e dos seus metabolitos [3]. Nos doentes com hipertensão hepática e *shunts* porto-sistémicos, o metabolismo de primeira passagem está reduzido, aumentando a concentração plasmática do midazolam [5].

Podem ocorrer reacções paradoxais ao midazolam EV, com ocorrência de agressividade, hostilidade e impulsividade com tendência para violência. Estas reacções ocorrem mais frequentemente em pessoas jovens, geralmente mulheres. Durante as reacções deste tipo a doente não responde a ordens simples nem responde racionalmente às perguntas [7]. Estas reacções respondem ao flumazenil 0,1 a 0,2 mg IV que se pode repetir com intervalos de 1 minuto, não se recomendando que se ultrapasse 1 mg em 20 minutos [7].

A administração do midazolam a longo prazo pode associar-se ao aumento do risco de convulsões relacionada com a redução da eficiência dos receptores GABA_A. As convulsões podem também funcionar como marcador da privação do fármaco, sobretudo se for súbita [5].

Interacções

Como o midazolam é metabolizado pela CYP3A4, os fármacos que influenciam esta via influenciam também o metabolismo do midazolam.

A cimetidina e a ranitidina aumentam a biodisponibilidade do midazolam em cerca de 30% [3]. A ranitidina aumenta a concentração plasmática do midazolam e subjectivamente, os indivíduos sentem-se mais sonolentos, embora o período de recuperação não pareça ter sido afectado [2].

O omeprazol pode também inibir o metabolismo do midazolam [3].

O diltiazem e o verapamil são também inibidores da CYP prolongando a semi-vida de eliminação do midazolam, pelo que nos indivíduos que tomam estes fármacos a dose do midazolam deve ser reduzida [8].

Os macrólidos, eritromicina e claritromicina, e os antifúngicos como o fluconazol e o miconazole gel, mas sobretudo o cetoconazol, o itraconazol e o voriconazol são inibidores da CYP3A4, pelo que aumentam a semi-vida do midazolam [3].

A fluoxetina, a olanzapina e o haloperidol podem aumentar o risco de toxicidade do midazolam [5].

Os contraceptivos orais também podem prolongar a semi-vida de eliminação do midazolam [3].

O fentanilo é um substrato da CYP3A4 pelo que também inibe o metabolismo do midazolam [5].

No sentido inverso, por exemplo, a rifampicina, a carbamazepina e a dexametasona são indutoras da CYP3A4 e podem aumentar a depuração do midazolam [3,5].

A toranja diminui o metabolismo do midazolam [9].

O midazolam, e outras benzodiazepinas, atenuam o aumento da frequência cardíaca e da tensão arterial induzidas pela cetamina e também minimiza as reacções psicotomiméticas por esta induzidas [2].

A administração do midazolam com álcool parece aumentar o efeito na memória de curto prazo.

A fisostigmina reverte o efeito hipnótico do diazepam e do midazolam. Possivelmente, ao atravessar a barreira hemato-encefálica reverte um componente anticolinérgico da actividade do midazolam [2]. A aminofilina foi também usada para reverter a sedação induzida pelo midazolam com um sucesso variável, provavelmente pelo antagonismo da aminofilina a nível dos receptores intracerebrais da adenosina [3].

As interacções indicadas aqui são apenas uma pequena parte das possíveis, visto que há um grande número de fármacos e outros produtos que são substratos, indutores ou inibidores da CYP3A4.

Uso do midazolam em cuidados paliativos

Procedimentos dolorosos

Por via EV, a rara irritação venosa e a sua acção hipnótica curta e o seu efeito amnésico fazem com que seja útil como sedativo em certos procedimentos, como retirada de fecalomas ou na realização de pensos dolorosos.

Insónia

O midazolam pode usar-se na dose inicial de 2,5 a 5 mg ao deitar [4]. No entanto, como foi dito atrás em “Efeitos Indesejáveis” pode provocar insónia *rebound* e, com o tempo, pode ocorrer tolerância ao efeito hipnótico do midazolam.

Agitação

Em episódios de agitação, nos doentes sem acesso venoso, pode usar-se uma combinação de 5 mg de haloperidol com 5 mg de midazolam por via IM, que permite o controlo da agitação em cerca de 90% dos episódios [10]. Se a situação não ficar controlada ao fim de 30 minutos prossegue-se como indicado no quadro 1. Se houver acesso venoso pode usar-se o protocolo indicado no quadro 2.

Quadro 1. Protocolo de agitação (sem acesso venoso)	Quadro 2. Protocolo de agitação (com acesso venoso)
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Haloperidol – 5mg IM + Midazolam – 5 mg IM 30 minutos depois se a situação não estiver controlada: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Haloperidol – 2 mg SC + Midazolam – 5 mg SC; até 2 doses com intervalos de 30 minutos Depois, se a situação ainda não estiver controlada: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Midazolam 5 mg SC de 1/1 hora até ao controlo da situação. Se após o controlo da situação o doente voltar a ficar agitado, verificar quanto tempo decorreu desde a última dose do protocolo. Se tiverem decorrido mais de 2 horas recomenciar do princípio, se tiverem decorrido menos prosseguir o protocolo a partir do ponto em que se estava.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Haloperidol 2 mg IV + Midazolam – 2 mg IV Se a situação não estiver controlada em 5 minutos <ul style="list-style-type: none"> ▪ Midazolam 1 mg IV por minuto até ao encerramento das pálpebras.

Dispneia

As benzodiazepinas não aliviam a dispneia por si próprias, mas o seu efeito ansiolítico pode ter um papel quando a ansiedade exacerba a dispneia [4].

Um estudo comparou a administração de morfina de 4/4 horas, com doses de resgate de midazolam, com midazolam de 4/4 horas, com doses de resgate de morfina, e com morfina e midazolam de 4/4 horas, com doses de resgate de morfina [11]. Verificou-se que a combinação da morfina com o midazolam é mais eficaz do que o uso isolado de qualquer dos fármacos. As doses usadas foram de 2,5 mg de morfina nos doentes que não usavam opióides ou um aumento de 25% da dose diária nos que já os usavam de 4/4 horas, com 5 mg de midazolam de 4/4 horas, com doses de resgate de 2,5 mg de morfina.

Convulsões

Tradicionalmente considera-se uma convulsão breve se durar menos de 5 minutos e não se repetir num intervalo breve. Nestas, em geral não é necessário intervir, mas se durarem mais tempo o midazolam pode ser eficaz.

Se o doente não tiver uma veia cateterizada, o midazolam na dose de 10 mg de IM revelou-se eficaz em 73% dos casos [12]. Pode também usar-se por via bucal ou intranasal.

O midazolam bucal administra-se retirando 10 mg (2 mL) de midazolam da ampola e, depois de retirar a agulha esguichar metade do conteúdo de um dos lados da boca entre a gengiva e a mucosa jugal e a outra metade do outro lado. Pode também administrar-se tudo de um só lado se não for possível de outro modo. Em crianças com menos de 10 anos a dose é 0,2 mg/Kg [13].

Por via nasal usa-se a mesma técnica administrando metade em cada narina [14]. Pode também usar-se um adaptador como o que a figura 1 mostra.

Figura 1. Administração de midazolam por via nasal



Soluços

Nos soluços resistentes a outros tratamentos o midazolam pode ser eficaz [15].

Sedação

O midazolam é o fármaco mais usado em cuidados paliativos para a sedação em doentes com sintomas refractários. Pode ser usado isoladamente ou associado a neurolépticos ou fenobarbital. Pode usar-se inicialmente em doses repetidas com intervalos de 4 horas na dose inicial de 2,5 a 5 mg e depois titulada para a dose eficaz. Geralmente, se com 120 mg não se conseguir a sedação eficaz, é preferível, em vez de continuar a aumentar a dose, adicionar outro fármaco como a levomepromazina.

Equivalência de doses entre diferentes benzodiazepinas

Por via oral, 5 mg de midazolam são equivalentes a 0,5 mg de lorazepam, a 5 mg de diazepam, a 0,25 mg de clonazepam, a 15 mg de oxazepam e a 0,5 mg de alprazolam [4].

Referências

1. Reves JG, Fragen RJ, Vinik R, Greeblatt. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology* 1985;62:310-324.
2. Dundee JW, Halliday NJ, Harper KW, Brogden RN. Midazolam: a review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1984;28:519-543.
3. Nordt SP, Clark RF. Midazolam: a review of therapeutic uses and toxicity. *J Emerg Med* 1997;15:357-365.
4. Howard P, Twycross R, Shuster J, Mihalyo M, Wilcock A. Benzodiazepines. *J Pain Symptom Manage* 2014;47:955-964.
5. Zaporowska-Stachowiak I, Szymański K, Oduah MT, Stachowiak-Szymczak K, Łuczak J, Dopata M. Midazolam: safety of use in palliative care. A systematic critical review. *Biomed Pharmacother* 2019;111:108838.
6. Bailey PL, Pace NL, Ashburn MA, Moll JWB, East KA, Stanley TH. Frequent hypoxemia and apnea after sedation with midazolam and fentanyl. *Anesthesiology* 1990;73:826-830.

7. Robin C, Trieger N. Paradoxical reactions to benzodiazepines in intravenous sedation: a report of 2 cases and review of the literature. *Anesth Prog* 2002;49:128-132.
8. Fragen RJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam given via continuous intravenous infusion in intensive care units. *Clinical therapeutics* 1997;19:405-419.
9. Stiefel F, Berney A, Mazzocato C. Psychopharmacology in supportive care in cancer: a review for the clinician. I. Benzodiazepines. *Support Care Cancer* 1999;7:379-385.
10. Ferraz Gonçalves, Almeida A, Pereira S. A protocol for the control of agitation in palliative care. *Am J Hosp Palliat Med* 2016;33:948-951.
11. Navigante AH, Cerchietti LCA, Castro MA, Lutteral MA, Cabalar ME. Midazolam as adjunct therapy to morphine in the alleviation of severe dyspnea perception in patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2006;31:38-47.
12. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents* 2016;16:48–61.
13. Mpimbaza A, Ndeezi G, Staedke S, Rosenthal PJ, Byarugaba J. Comparison of buccal midazolam with rectal diazepam in the treatment of prolonged seizures in Ugandan children: A randomized clinical trial. *Pediatrics* 2008;121:e58–64.
14. Mittal P, Manohar R, Rawat AK. Comparative study of intranasal midazolam and intravenous diazepam sedation for procedures and seizures. *Indian J Pediatr* 2006;73:975–978.
15. Moro C, Sironi P, Berardi E, Beretta G, Labianca R. Midazolam for long-term treatment of intractable hiccup. [Letter]. *J Pain Symptom Manage* 2005;29:221-223.