

Capítulo 18

MANEJO EMERGENCIAL DE INTOXICAÇÕES AGUDAS POR BENZODIAZEPÍNICOS: UMA REVISÃO INTEGRATIVA DO USO DE FLUMAZENIL E DEMAIS CONDUTAS

LUANA CAETANO PORPINO BATISTA¹
CARLA QUERINO CURY NUNES PEREIRA¹
LIVIA SOARES E MELO¹
GABRIEL CLAUDINO TESTAI¹
ISABELA ZIEMBA DE ALCANTARA¹
CAMILA MACHADO DE LIMA¹
LÍVIA MARCON FÉLIX¹
ANA JULIA CARDOSO NEVES¹
JOÃO VICTOR FIALHO MAIA¹
ADRIANA BELEN BAZAN BRANDÃO¹
NATHÁLIA PRESUTTI FERREIRA DE MORAIS¹
LETÍCIA SUZINI¹
VITÓRIA LEITE MARQUES¹
LUISA MONTEJANO¹
ALBERTO MALVEZZI²

1. Discente – Medicina da Universidade Nove de Julho.
2. Docente – Medicina da Universidade Nove de Julho.

Palavras Chave: Antídoto; Intoxicação Aguda; Benzodiazepínicos.



10.59290/978-65-6029-055-6.18

INTRODUÇÃO

Os benzodiazepínicos (BZDs) são fármacos que agem no sistema nervoso central provocando depressão generalizada através da redução da atividade neurotransmissora (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SÃO PAULO, 2017). O primeiro fármaco benzodiazepínico a ser desenvolvido e disponibilizado no mercado para uso clínico foi o Clordiazepóxido em 1960. Nos anos seguintes diversos outros BZP foram desenvolvidos e encontram-se em uso em larga escala até os dias de hoje graças a seus efeitos ansiolíticos e sedativos/hipnóticos (ORLANDI & NOTO, 2005).

Os BZDs são indicados como medicamentos de primeira linha para tratamentos psiquiátricos como síndrome do pânico, ansiedade, agitação, insônia, convulsões e dependência de álcool. O sucesso terapêutico dos BZDs e sua popularização abriu a possibilidade do uso abusivo dos BZDs por pacientes com indicações clínicas, bem como o abuso feito por pessoas sem uma indicação clínica que buscam apenas o uso recreacional dos BZDs. O uso e o abuso dos BZP podem resultar no desenvolvimento de tolerância, dependência química e eventualmente crises toxicológicas (ORLANDI & NOTO, 2005).

De fato, o número de intoxicações por essa classe de medicamentos aumentou concomitantemente ao número de prescrições, acompanhados pelo cenário epidemiológico das doenças psiquiátricas. Um estudo realizado no Brasil, no ano de 2005, evidenciou que cerca de 5,6% da população total da época fazia uso de drogas psicotrópicas (BRASIL, 2011). Em um outro estudo retrospectivo do mesmo ano, na Espanha, identificou que os BZDs ocupam o segundo lugar na classificação dentre todos os casos documentados ($n = 1.382$) de intoxicação aguda, representando cerca de 22,13% dos casos

ficando atrás apenas de substâncias alcoólicas (64,6%) mas ocupando o primeiro lugar dentre as substâncias medicamentosas (ÉGIDO *et al.*, 2008). Além disso, o Centro de Informação e Assistência Toxicológica do Espírito Santo se refere aos BZP e neurolépticos como os principais medicamentos utilizados nas tentativas de suicídio (CENTRO DE ATENDIMENTO PSICOLÓGICO – ES, 2017).

Frente a esta crescente necessidade de manejo de casos de intoxicações agudas causadas por BZDs, o conhecimento do mecanismo de ação desses fármacos, a compreensão dos mecanismos patológicos associados com a intoxicação medicamentosa, a capacidade de identificar a intoxicação aguda e os critérios de diagnóstico diferencial, possibilitam o tratamento adequado dessa emergência toxicológica (BÄCKBERG *et al.*, 2018). Intoxicações agudas são frequentemente encontradas em Medicina de Emergência e o diagnóstico diferencial de alteração do estado mental deve sempre ser considerado. Quando se suspeita de intoxicação por BZD o CABDE do atendimento inicial nas síndromes tóxicas deve ser seguido e deve ser dada atenção redobrada ao acometimento do sistema respiratório.

Adicionalmente, o conhecimento da existência de um antídoto específico para a intoxicação por BZD, como por exemplo o Flumazenil, um antagonista BZD, pode indicar uma alternativa para o manejo de situações de emergência (SIVILOTTI, 2016), evidenciando ainda mais a importância da ampliação e conhecimento acerca das intervenções toxicológicas (GALVÃO *et al.*, 2013). O Flumazenil é um composto tipo benzodiazepínico que compete pelo mesmo sítio de ligação dos BZD obtendo assim a antagonização dos efeitos tóxicos sendo considerado o antídoto específico à essa intoxicação (RITTER *et al.*, 2020). O Flumazenil reduz a necessidade de internações pela overdose

ocasionada por BZDs, entretanto ele possui contraindicações que pressupõem uma análise da relação risco-benefício de seu uso (AN & GODWIN, 2016).

O objetivo deste estudo foi compilar e analisar relatos recentes e orientações da bibliografia médica a respeito do manejo da intoxicação aguda por BZP, em especial com relação ao uso e a eficácia do flumazenil como antídoto padrão-ouro para o tratamento das intoxicações agudas por benzodiazepínicos.

MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa de literatura com o objetivo de averiguar os estudos na área científica sobre o manejo emergencial das intoxicações agudas por benzodiazepínicos. Sendo assim, foi utilizada uma abordagem descritiva e exploratória da base de dados. A revisão foi dividida em 6 etapas:

1. O tema escolhido foi “O manejo emergencial da intoxicação por benzodiazepínicos: uma revisão integrativa sobre o uso de flumazenil” e, para essa pesquisa, a pergunta de base formulada é “O Flumazenil é um manejo emergencial padrão ouro para as intoxicações agudas?”.

2. A coleta de dados foi realizada a partir de fontes secundárias, por meio de levantamento bibliográfico nas bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde, PubMed e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Foram utilizadas nas buscas os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “antidote”, “acute intoxication”, “benzodiazepines”. A seleção dos estudos seguiu a ordem sequencial de análise dos títulos, resumos e, por fim, a análise dos textos completos.

3. Os critérios de inclusão definidos para a seleção dos artigos foram os publicados em português, inglês e espanhol, artigos na íntegra,

que retratem a temática referente à revisão integrativa de literatura e artigos publicados e indexados nas referidas bases de dados. Os artigos selecionados estão entre os anos de 2005 e 2021. Os critérios de exclusão foram artigos que incluíam experimentos em animais, revisões de literatura, artigos duplicados em mais de uma base de dados, artigos que não atendiam aos demais critérios de inclusão.

4. Inicialmente, foram selecionados 105 artigos, sendo 64 deles encontrados pela PubMed, 41 pela BVS e 1 pela SciELO. Após análise dos estudos selecionados a partir dos critérios de inclusão e exclusão, aprovaram-se 11 artigos pela PubMed e 3 pela BVS, totalizando 14 artigos que compuseram o presente estudo. Esses 14 artigos foram analisados quanto a seus métodos, objetivos, resultados e conclusões, buscando entender o que a literatura relata sobre o uso do flumazenil em intoxicações agudas por BZDs. Não foram excluídos livros para melhor aprofundamento do assunto abordado.

5. A partir destes, foi realizada uma síntese dos dados extraídos dos artigos, de forma descritiva, possibilitando classificar os dados, com o intuito de reunir o conhecimento produzido sobre o tema explorado na revisão e responder à pergunta norteadora.

6. Para melhor visualização, a apresentação dos artigos que apresentavam a administração do flumazenil referenciada na conduta emergencial de intoxicação por BZD foi organizada em uma (**Tabela 18.1**) representando os resultados e as demais informações dos artigos foram descritas no tópico acerca da discussão a fim de torná-la mais eficiente.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Mecanismo de intoxicação por BZDs

O mecanismo de ação dos BZDs envolve a ação por agonismo alostérico do principal neu-

rotransmissor inibitório do sistema nervoso central, o ácido gama-aminobutírico (GABA). Os receptores do GABA são compostos pela combinação de cinco subunidades, sendo duas alfa, duas beta e uma gama as quais juntas formam um canal iônico seletivo para íons cloreto. Os BZDs modulam o efeito do GABA ao se ligarem em um sítio de alta afinidade, recebendo o nome de receptores BZDs, promovendo o aumento da frequência da abertura dos canais produzida pelo GABA. Portanto, a ação dos BZDs provoca a hiperpolarização da membrana e a consequente inibição do estabelecimento de novas sinapses (CLARK, 2020).

Existem diferentes subtipos de receptores GABA e a ligação a estes diferentes subtipos de subunidades dos receptores GABA elucidada a variabilidade de efeito dos diferentes fármacos benzodiazepínicos. A redução da ansiedade é atribuída à inibição dos circuitos neuronais no sistema límbico do cérebro que é promovida pela ligação dos BZP na região de subunidade alfa 2 dos receptores GABAa. O efeito hipnótico e sedativo que está presente em todos os BZD e a amnésia anterógrada (perda temporária da memória) são mediados pelos receptores GABAa ligados à subunidade alfa 1. Alguns BZD possuem efeito anticonvulsivante e quando esse efeito se manifesta ele é parcialmente mediado também pelas subunidades alfa do receptor GABAa. Por fim, o efeito de relaxamento muscular está provavelmente relacionado com os receptores alfa 2 - GABAa.

Os diferentes BZDs podem ser identificados pelos nomes genéricos e são eles: Alprazolam, Bromazepam, Clonazepam, Diazepam, Flunitrazepam, Lorazepam, Midazolam. Todos eles têm ação sedativa uma vez que todos são capazes de se ligar aos receptores GABAa que contém a subunidade alfa 1 A. (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SÃO PAULO, 2017).

A estimulação excessiva dos receptores GABA pelos BZD pode induzir ao coma e depressão respiratória devido ao mecanismo de depressão do sistema nervoso central (SNC), levando a um quadro de intoxicação aguda por BZD. A dose tóxica é variável, haja vista a diferença de potência entre os diferentes fármacos da classe, entretanto, em geral a intoxicação aguda por BZD é rara pois estes são fármacos seguros com índice terapêutico alto. Relativo aos parâmetros de farmacocinética, o pico de concentração plasmática pode ocorrer em um período de 30 minutos a 2 horas após a administração devido a variabilidade de absorção via oral. O volume de distribuição é alto 1,5L/Kg, o que faz dos benzodiazepínicos fármacos não dialisáveis. Seu metabolismo ocorre por via hepática, especificamente pelo sistema enzimático do Citocromo-P450, duas características que tornam estes fármacos suscetíveis a interações medicamentosas que podem aumentar a sua exposição sistêmica (SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SÃO PAULO, 2017).

Identificação da intoxicação por BZDs

A consideração da hipótese diagnóstica de uma possível intoxicação aguda por BZDs deve ser feita inicialmente a partir do histórico do paciente, que deve incluir a possibilidade de acesso ou o uso de BZD, histórico de prescrições, doença psiquiátrica, tendência ao suicídio e histórico de abuso de drogas. Contudo, mesmo na ausência de positividade para essas questões a investigação deve continuar com base nas manifestações clínicas do paciente.

As manifestações clínicas, sinais e sintomas da intoxicação aguda por BZDs estão intimamente relacionadas às características e ao mecanismo de ação do medicamento que foi ingerido em dose tóxica. Muitas vezes, as únicas evidências de intoxicação são enjoo, diarreia e

vômitos - efeitos adversos já conhecidos, que foram potencializados pela dose excessiva administrada. Em outros casos, o quadro é mais característico, com sintomas específicos da intoxicação por BZD.

Os BZDs têm uma capacidade depressora poderosa, causando diversos efeitos inibitórios como uma depressão respiratória importante (KYONG *et al.*, 2014), torpor, ataxia, bem como uma hipotensão leve, mas sem alteração de outros sinais vitais (GREENE *et al.*, 2005). É importante lembrar de outras classes de medicamentos depressores do sistema nervoso central no momento do diagnóstico diferencial, como por exemplo, os opioides, barbitúricos e álcool, que apresentam quadros similares de intoxicação e que podem ter sido administrados concomitantemente com os BZD. Os efeitos toxicológicos letais vinculados ao uso de benzodiazepínicos estão, em sua maioria, associados ao uso conjunto com outras substâncias que amplificam seus mecanismos tóxicos (GREENE *et al.*, 2005).

Pacientes com intoxicação por BZD na grande maioria, costumam se apresentar em emergência com confusão mental, perda da memória recente, fala indistinta, falta de coordenação e marcha instável. Em quadros mais agudos pode haver perda da consciência ou coma avançado na escala de Glasgow, estimulação paradoxal com a manifestação de comportamento agressivo, agitação e humor lábil, sintomas comuns em casos de intoxicação por outros depressores do SNC.

A investigação toxicológica de BZD ou de seus metabólitos é desencorajada em uma situação de emergência por apresentar muitos resultados falso-positivos (devido ao uso de BZD por até uma semana antes) ou falso-negativos (devido a incapacidade de detectar todos os metabólitos possíveis) (REEVE *et al.*, 2017).

Por fim é importante lembrar de outras classes de medicamentos depressores do sistema nervoso central no momento do diagnóstico diferencial, como por exemplo, os opioides, barbitúricos e álcool, que apresentam quadros similares de intoxicação e que podem ter sido administrados concomitantemente com os BZDs.

Conduta emergencial

Medidas de suporte e manejo da intoxicação medicamentosa já foram estabelecidas previamente em outros contextos de sobredosagem. Por essa razão, faz-se necessário a atualização constante dos profissionais da saúde que atuam no campo da urgência e emergência, para que tomem as medidas corretas frente a cada caso de intoxicação em concordância com as recomendações para cada medicamento em superdose (SILVA *et al.*, 2022).

Tabela 18.1 Medidas fundamentais de suporte emergencial

Sinais de intoxicação por benzodiazepínicos	Medidas de suporte
Depressão respiratória	Desobstruir as vias aéreas e administrar oxigênio suplementar quando necessário
Sedação, hipotensão, hipotermia	Monitoramento dos sinais vitais e hidratação

No caso da intoxicação aguda por BZDs, a morbidade e mortalidade se relacionam diretamente com o tempo de inconsciência do paciente em caso de coma e com a profundidade da depressão respiratória (KYONG *et al.*, 2014).

Apresentados esses sinais é de suma importância para o profissional buscar identificar a quantidade ingerida e o tempo que o paciente está exposto ao efeito da droga. Essas informações podem ser obtidas diretamente com o paciente ou através da análise de concentrações de BZD no sangue e na urina (RAZAVIZADEH *et al.*, 2021). Para o diagnóstico, é importante que

o profissional identifique se há co-ingestão de outras substâncias depressoras do sistema nervoso como é o caso do álcool, opióides e barbitúricos que podem possivelmente potencializar o efeito dos BZD ou alterar o efeito do antídoto a ser administrado (RYGNESTAD & FAGERHAUG, 2004). Após a conclusão do diagnóstico, pode-se utilizar antídotos associados aos tratamentos convencionais (COSGROVE & GASCOIENE, 2003).

O uso de antídotos em quadros emergenciais de intoxicação aguda grave por BZP é de notória importância para a sobrevivência dos pacientes. Nesse contexto, algumas opções já estão disponíveis para os profissionais da saúde, e o objetivo desta revisão foi trazer os dados já existentes na literatura sobre a eficácia e segurança desses antídotos.

Os antídotos analisados na presente base de dados da literatura foram restringidos ao Flumazenil, carvão ativado e diosmectite. Tanto o carvão ativado como a diosmectite (silicato natural de alumínio e magnésio) são considerados agentes de descontaminação gastrointestinal úteis que limitam a absorção de toxinas ingeridas. A eficácia da diosmectite se relaciona com sua afinidade química a substâncias alcalinas. Sendo assim, como a maioria dos compostos que causam intoxicações são alcalinos, há probabilidade da diosmectite ser efetiva para o manejo das intoxicações. No entanto, o único artigo analisado que fez uso desse composto foi inconclusivo com relação ao tratamento da intoxicação por BZD (MINÁRIKOVA *et al.*, 2017).

O carvão vegetal é uma intervenção de escolha para quase todos os quadros de intoxicação aguda (MINÁRIKOVA *et al.*, 2017). O elemento que restringe seu uso é o tempo de intoxicação sendo indicado para uso imediato após a ingestão tornando-se pouco eficaz após mui-

tas horas de envenenamento (KYONG *et al.*, 2014).

Devido a notória incidência de evidências acerca do potencial terapêutico do Flumazenil como antídoto aos BZDs, cabe uma elucidação mais precisa desse medicamento.

O Flumazenil e análise do seu uso terapêutico

Mecanismo de ação do Flumazenil

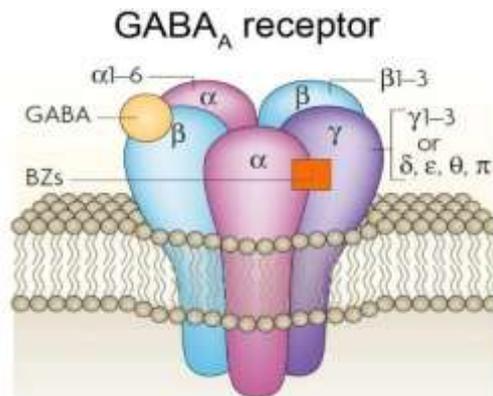
O Flumazenil (nome comercial Lanexat®) é um medicamento derivado de BZDs que atua como seu antagonista. Para entender como seu mecanismo de ação funciona precisamos elucidar a farmacodinâmica dos receptores de BZDs e suas correlações com as sinapses neuronais no sistema GABAérgicos. As interações do Flumazenil e dos fármacos BZD com o receptor BZD são do tipo “chave-fechadura” e são possíveis pois o Flumazenil assemelha-se às estruturas dos BZDs (**Imagem 18.3**) e os receptores transmembrana obedecem às mesmas leis de ordem da cinética Michaeliana (COX & NELSON, 2022). O receptor GABA-A é uma proteína canal transmembrana. Sua forma tridimensional possui duas subunidades α , duas β e uma γ . O receptor GABA está presente nas extremidades neuronais pós-sinápticas e é seletiva para o íon cloreto (**Imagem 18.1**). O receptor BZD é um sítio alostérico que modula positivamente ou negativamente a ativação (isto é, a abertura) do canal de íons cloreto pelo GABA. Os BZD se ligam na subunidade alfa que é o mesmo local de ligação do flumazenil (**Imagem 18.2**), ou seja, o flumazenil é um inibidor competitivo em relação à ligação dos BZD na subunidade alfa e portanto é também um modulador alostérico negativo em relação a ativação do receptor GABA-A promovendo o fechamento do canal. Com esse fechamento não há entrada de íons cloreto para o interior da célula o que acaba induzindo um menor intervalo de tempo entre as

ondas de despolarização neuronal e a fase de hiperpolarização não fica mais negativa ainda reduzindo o efeito depressor do GABA. Essa inibição da atividade depressora do GABA faz com que o Flumazenil tenha um efeito pró-convulsivante o que explica a principal contraindicação do Flumazenil como antídoto para intoxicação por BZD, isto é, o Flumazenil é contraindicado em pacientes com risco de crises convulsivas ou que estejam usando outras medicações pró convulsivantes.

Antes de avançarmos para os dados de ensaios clínicos e relatos de caso dos artigos no abaixo, é importante destacar que nos casos de intoxicação por BZD o Flumazenil é frequentemente utilizado em posologias do tipo Dose de Ataque em que doses elevadas são aplicadas no início do tratamento com a intenção de atingir de forma rápida a concentração-alvo (BRUNTON *et al.*, 2018). Considerando o efeito pró convulsivante do Flumazenil, esta estratégia de Dose de Ataque apresenta um risco de promover uma crise convulsiva no paciente caso a dose inicial seja superior à necessidade de antagonismo dos efeitos dos BZD. Nesse sentido uma posologia do tipo titulação até efeito desejado pode ser mais segura apesar de retardar

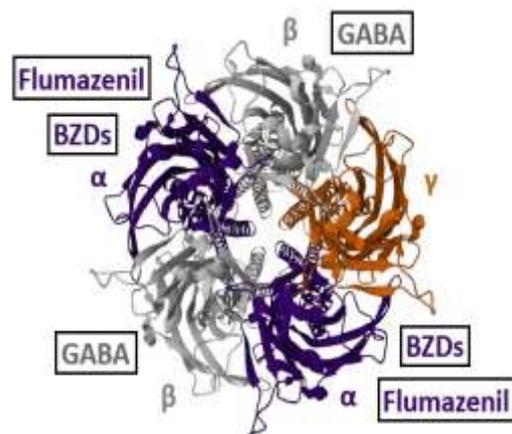
o tempo para a recuperação completa do paciente.

Imagem 18.1 Vista longitudinal do GABA-A e suas subunidades



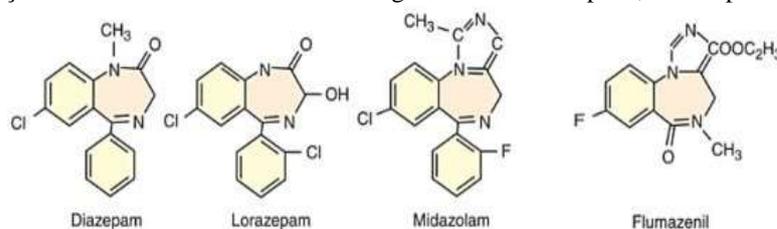
Fonte: JACOB *et al.*, 2008.

Imagem 18.2 Vista transversal do GABA-A, ilustrando as subunidades de ligação com seus respectivos ligantes, em mesmas cores de escrita



Fonte: Adaptado de PROTEIN DATA BANK, 2023

Imagem 18.3 Semelhança estrutural entre o Flumazenil e alguns BZDs: Diazepam, Lorazepam, Midazolam



Fonte: Adaptado de QUIZLET, 2023

Análise detalhada dos artigos

Foram coletados dados totais de (n=7) artigos que focam seu estudo no uso do flumazenil em relatos de casos.

Dos artigos que se mostraram favoráveis ao uso (n=2), ambos apresentam casos de uma overdose muito intensa de BZDs (coma) e a posologia de ataque do flumazenil foi utilizada

nos dois casos, funcionando excepcionalmente bem nessas situações. O artigo de Lukasik, *et al.* (2016), relata um caso de intoxicação por um novo BZDs, o Flubromazolam, o qual induziu um forte efeito depressivo e um coma profundo no paciente que só pôde ser revertido com a posologia endovenosa de 0,5mg duas vezes (1mg) a cada 3 minutos, melhorando a consciência do paciente dentro de 30 minutos. O artigo de (Kyong *et al.*, 2014), relata o caso de uma paciente de 67 anos que ingeriu quase 8 vezes a mais da dose recomendada (2mg) de clonazepam, tendo sido encontrada após cerca de 20h deste evento e apresentando taquicardia sinusal no ECG, hipóxia leve, atelectasia - colapso do tecido pulmonar com perda de volume - segmentar focal no campo pulmonar inferior medial esquerdo, lesões bolhosas na pele de ambos os pés, amnésia anterógrada além de pontuação 4 (grave) na escala de coma de Glasgow e pontuação inicial na escala RSS de 5 e na de RASS de -4. Portanto, o Flumazenil foi utilizado EV em um período contínuo de 10 horas (a uma taxa de 0,5mg/hora) o que contribuiu para a retirada da paciente do coma, apresentando uma redução significativa na RSS e RASS (mudando a pontuação no final para 2 e 0, respectivamente) melhorando muito seu quadro clínico. Após 10 horas a paciente permaneceu alerta e não houve qualquer necessidade de ressedação.

Dos artigos que se mostraram imparciais ou parcialmente favoráveis (n=3), todos obtiveram melhoras do quadro clínico dos pacientes, mas também houve a ocorrência de eventos adversos graves (como, principalmente, quadros de convulsões) e/ou uma ressalva para contraindicações acerca desse antídoto. O artigo de Razaizadeh *et al.* (2021), realizou um estudo randomizado em 60 pacientes conduzido em um único centro de referência sobre intoxicação entre maio de 2018 e agosto de 2019 nos pacientes que foram encaminhados ao pronto-socorro to-

xicológico intoxicados gravemente por benzodiazepínicos (suspeitos ou confirmados). O estudo apresentou resultados promissores em relação a utilização da dose de ataque e infusão de Flumazenil como forma de tratamento, porém, houve contraindicações em casos de co-ingestão de medicamentos do tipo: pró-convulsivantes, antidepressivos tricíclicos, anticonvulsivantes e Tramadol, assim como o uso crônico de benzodiazepínicos que pode desencadear convulsões e/ou arritmia cardíaca. O artigo de Kreshak *et al.* (2012), realizou um estudo em indivíduos com idade maior ou igual a 18 anos, entre os anos de 1999 a 2008. Foram analisados 904 casos durante 10 anos de estudo, sendo que treze desses casos (1.4%) desenvolveram convulsões após a administração de Flumazenil (uma morte registrada). Registrou-se 293 indivíduos expostos a um medicamento pró-convulsivante e 8 deles tiveram convulsões após a administração de Flumazenil. O estado mental antes e depois da administração desse antídoto foi registrado para 546 indivíduos (60,3%), dos quais 291 (53,3%) despertaram após sua administração. Com base nesses resultados, a utilização de Flumazenil em adultos com intoxicação aguda resultou em baixa incidência de convulsões e óbitos, porém, o surgimento de convulsões esteve associado à exposição a uma droga pró-convulsivante em conjunto com o Flumazenil. Sendo assim, não há recomendação na administração de Flumazenil a indivíduos que foram expostos a drogas pró-convulsivantes. O artigo de Thomson *et al.* (2006), traz visões de duas instituições, o Instituto Nacional de Excelência Clínica (NICE) e o Serviço Nacional de Informação sobre Venenos (Toxibase), sobre a utilização do Flumazenil em casos de intoxicação por BZDs. Para o NICE a administração de Flumazenil pode ser realizada em pacientes em quadros de overdose por BZDs com exceção das seguintes condições:

pacientes dependentes crônicos de BZDs, casos de co-ingestão com medicamentos pró-convulsivantes (incluindo antidepressivos tricíclicos) ou pessoas com histórico de epilepsia. Já para o Toxbase, raramente o Flumazenil deverá ser utilizado na overdose por benzodiazepínicos. Essa instituição realizou um levantamento de dados em pacientes intoxicados por BZDs, chegando à conclusão de que grande parte dos pacientes analisados apresentaram sinais que não permitiam a utilização desse antídoto para o tratamento. Portanto, a decisão de usar o Flumazenil deve ser diante da avaliação do quadro clínico de cada paciente, considerando as variáveis supracitadas. Além disso, segundo os autores do artigo e o *Jornal de Medicina e Emergência (BMJ)*, o Flumazenil deve ser administrado em overdoses após a discussão direta com a Toxbase.

Por fim, os artigos restantes (n=2) são aqueles que apresentaram um posicionamento claramente desfavorável em relação à utilização do Flumazenil. O artigo de An & Godwin, (2016), realizou um estudo apresentando comparações entre pacientes com suspeita de intoxicação por benzodiazepínicos tratados com Flumazenil com grupo placebo, revelando um risco significativamente maior de complicações - que podem incluir convulsões e disritmias ventriculares (especialmente em casos de overdose desconhecida ou mista) ou a retirada abrupta em pacientes tolerantes - no grupo tratado com Flumazenil (razão de risco 3,81; intervalo de confiança de 95% 1,28 - 1,39; número necessário para prejudicar = 50). Portanto, o Flumazenil não deve ser usado rotineiramente devido a diversas contraindicações como intoxicação desconhecida, distúrbios convulsivos, tolerância a benzodiazepínicos ou intervalo QRS prolongado no ECG. Por mais que esse antídoto seja

útil em algumas situações específicas - como em ingestões acidentais pediátricas, reversão de sedação iatrogênica e pacientes agitados devido ao uso de BZDs - a sua utilização deve levar em conta a consulta a um centro de envenenamento. O artigo de Penninga *et al.* (2016), realizou um estudo em meta-análise com pacientes encaminhados ao pronto-socorro que apresentavam comprometimento da consciência devido a problemas conhecidos ou suspeita de overdose de benzodiazepínicos, incluindo 13 ensaios com um total de 994 pacientes randomizados (990 tratados e avaliados). Os resultados indicam que o uso de flumazenil nesse espaço amostral está associado a um risco significativamente aumentado de ocorrência a eventos adversos graves (como arritmia supraventricular e convulsões) em comparação com o grupo placebo, apesar não ter sido registrado nenhum óbito dos pacientes randomizados incluídos nesta meta-análise. O estudo concluiu que por mais que o flumazenil possa reduzir outras intervenções diagnósticas que demandam recursos e são potencialmente prejudiciais (como ventilação mecânica, intubação endotraqueal e a necessidade de observação em terapia intensiva), o mesmo não deve ser usado rotineiramente no tratamento de pacientes com intoxicação conhecida ou suspeita por BZDs. Os danos e benefícios devem ser considerados cuidadosamente em cada paciente e todos os pacientes devem ser observados quanto à possível ocorrência de sérios eventos adversos.

Para ficar mais claro os resultados observacionais supracitados, observe a **Tabela 18.2** que resume o posicionamento dos artigos para o uso do Flumazenil como antídoto a intoxicação aguda por BZD.

Tabela 18.2 Tabela com os artigos que analisaram a eficácia do uso do Flumazenil em intoxicações agudas por BZDs

Autor e ano	Título	Posicionamento	Contraindicações
LUKASIK <i>et al.</i> (2016)	Flubromazolam--A new life-threatening designer benzodiazepine	Favorável ao uso do Flumazenil	Ausente
RAZAVIZADEH <i>et al.</i> (2021)	Protective effect of flumazenil infusion in severe acute benzodiazepine toxicity: a pilot randomized	Parcialmente Favorável	Presente
AN & GODWIN (2016)	Flumazenil in a benzodiazepine overdose	Contrário ao uso do Flumazenil	Presente
PENNINGA <i>et al.</i> (2016)	Adverse events associated with Flumazenil treatment for the management of suspected benzodiazepine intoxication– A systematic review with meta-analyses of randomised trials	Contrário ao uso do Flumazenil	Ausente
KRESHAK <i>et al.</i> (2012)	A poison center's ten-year experience with flumazenil administration to acutely poisoned adults	Parcialmente Favorável	Presente
THOMSON <i>et al.</i> (2006)	Use of Flumazenil in Benzodiazepine overdose	Sem posicionamento claro evidente	Presente
KYONG <i>et al.</i> (2014)	Serial monitoring of sedation scores in benzodiazepine overdose	Favorável ao uso do Flumazenil	Ausente

Conclusão dos dados compilados e da análise quantitativa detalhada

À luz dos dados apresentados desses 7 artigos que envolveram relatos de caso e estudos observacionais acerca do Flumazenil, apenas 4 tomaram um posicionamento totalmente favorável ou totalmente desfavorável (os outros 3 demonstraram-se de certa forma imparciais, relatando os prós e contras, mas sem a sugestão

evidente do uso ou não uso). Com isso, dos que apresentaram um posicionamento claro, 50% (n=2) deles foram totalmente desfavoráveis em relação à utilização do medicamento e os 50% restantes (n=2) foram totalmente favoráveis ao uso desse antídoto. Os 3 artigos que não entraram na porcentagem apresentaram algumas recomendações de uso que podem ser resumidas na **Tabela 18.3**.

Tabela 18.3 Tabela das contraindicações mais recorrentes ao uso do Flumazenil como antídoto às intoxicações por BZDs

Situações em que há contraindicação do Flumazenil	Possíveis Consequências
Paciente que faz o uso crônico de benzodiazepínicos	Desencadeamento da síndrome de abstinência, que é caracterizada por tremores, ansiedade, disforia, podendo até gerar convulsões e psicose.
Intoxicação associada a antidepressivos tricíclicos	Risco de convulsão, devido ao antidepressivo tricíclico diminuir o limiar para convulsão, além da possibilidade de arritmias cardíacas, incluindo um intervalo de QRS largo.
Pacientes epiléticos	Convulsão generalizadas e coma em pacientes epiléticos.

As controvérsias entre os estudos elencados na base de dados analisada indicam que mais estudos ainda são necessários para desvendar a melhor conduta diante de uma emergência de intoxicação aguda por BZD.

Na literatura analisada que se posicionou de maneira favorável ao uso do Flumazenil em casos de intoxicações graves por BZD com depressão respiratória, as dosagens do antídoto estão na **Tabela 18.4**.

Tabela 18.4 Dosagem indicada para o uso de Flumazenil

	Dose introdutória	Tempo/ administração
Menor gravidade de intoxicação	0,1 a 0,2 mg IV repetida conforme a necessidade até no máximo 1 mg.	15 a 30 segundos
Maior gravidade de intoxicação	0,1 a 1 mg/h	Infusão contínua

Fonte: Adaptado SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SÃO PAULO, 2017

CONCLUSÃO

Os resultados coletados nesta revisão evidenciam que o uso do Flumazenil como antídoto para as intoxicações agudas por BZDs sugere cautela. Os estudos foram controversos quanto ao uso terapêutico desse fármaco e a conclusão majoritária destaca a importância de que sejam analisadas as contraindicações ao seu uso. O Flumazenil de fato atua de forma antagônica aos BZD, sendo eficaz no tratamento de intoxicações agudas causadas por esses fármacos, porém, faz-se necessário uma avaliação clínica cuidadosa tanto do histórico do paciente quanto da gravidade de seu episódio e sintomas apresentados. Evidenciou-se a importância de averiguar a possibilidade de co-ingestão de outras substâncias depressoras do SNC ou de medica-

mentos pró-convulsivantes, principalmente para BZD com o tempo de meia vida mais longo, haja vista que esses são agravantes prejudiciais aos pacientes intoxicados. Não foi possível concluir se a ação antagônica do Flumazenil reverte todos os sinais e sintomas da intoxicação por BZD, evidenciando a necessidade de pesquisas que contemplem a problemática. Esses estudos devem ser voltados para definir a posologia adequada do antídoto em diferentes casos, além de estabelecer qual o critério a ser considerado para o uso em larga escala, associando-os ao protocolo ABCDE do trauma.

Em conclusão dos dados analisados, pode-se afirmar que o uso do flumazenil como antídoto deve ser reservado para casos apropriados, ou seja, deve ser levado em conta as contraindicações e riscos associados em uma abordagem individualizada para um tratamento seguro e eficaz. Além disso, a conduta emergencial sempre deve priorizar as medidas de suporte que visam o restabelecimento do paciente. Sendo assim, a desobstrução das vias aéreas, administração de oxigênio quando necessário, monitorização dos sinais vitais e condutas gerais de desintoxicação são, indiscutivelmente, a prioridade no que tange aos manejos emergenciais de intoxicação aguda por BZDs.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AN, H. & GODWIN, J. Flumazenil in benzodiazepine overdose. *Canadian Medical Association Journal*, v. 188, n. 17-18, p. E537, 2016. doi: 10.1503/cmaj.160357.

BÄCKBERG, M. *et al.* Occurrence and time course of NPS benzodiazepines in Sweden – results from intoxication cases in the STRIDA project. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, v. 57, n. 3, p. 203, 2018. <https://doi.org/10.1080/15563650.2018.1506130>.

BRASIL. Ministério da Justiça. Secretaria Nacional de Políticas sobre Drogas. Prevenção ao uso indevido de drogas: Capacitação para Conselheiros e Lideranças Comunitárias. 4 ed. Brasília: Ministério da Justiça, 2011.

BRUNTON, L.L. *et al.* Goodman & Gilman. As bases farmacológicas da terapêutica 13ª edição, Editora Artmed, 2018.

CENTRO DE ATENDIMENTO PSICOLÓGICO - ESPÍRITO SANTO, 2017. Intoxicações por psicofármacos. Disponível em: <<https://ciatox.es.gov.br/Media/toxcen/Aulas/Psicof%C3%A1rmacos%20CIATox-ES%202021.pdf>>. Acesso em: 26 out. 2023.

COSGROVE, J.F. & GASCOIGNE, A.D. Poisons: initial assessment and management. *Clinical medicine (London)*, v. 3, n. 3, p. 290, 2003.

CLARK, M.A. *et al.* Farmacologia Ilustrada 6ª edição. Editora Artmed, 2020.

EGIDO, C.F. *et al.* Intoxicaciones agudas en las urgencias extrahospitalarias. *Emergencias: Revista de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias*, v. 20, n. 5, p. 328, 2008.

GALVÃO, T. F. *et al.* Antídotos e medicamentos utilizados para tratar intoxicações no Brasil: necessidades, disponibilidade e oportunidades. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 29, p. s167, 2013. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00016113>

GREENE, S.L. *et al.* Acute poisoning: understanding 90% of cases in a nutshell. *Postgraduate Medical Journal*, v. 81, n. 954, p. 204, 2005. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2004.024794>.

JACOB, T.C. *et al.* GABAA receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. *Nature reviews. Neuroscience*, v. 9, n. 5, p. 331, 2008. <https://doi.org/10.1038/nrn2370>.

KRESHAK, A.A. *et al.* A poison center's ten-year experience with flumazenil administration to acutely poisoned adults. *The Journal of Emergency Medicine*, v. 43, n. 4, p. 677, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2012.01.059>.

KYONG, Y.Y. *et al.* Serial monitoring of sedation scores in benzodiazepine overdose. *The American Journal of Emergency Medicine*, v. 32, n. 11, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2014.04.004>.

ŁUKASIK-GŁĘBOCKA, M. *et al.* Flubromazolam – A new life-threatening designer benzodiazepine. *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, v. 54, n. 1, p. 66, 2016. <https://doi.org/10.3109/15563650.2015.1112907>.

MINÁRIKOVÁ, M. *et al.* The capacity and effectiveness of diosmectite and charcoal in trapping the compounds causing the most frequent intoxications in acute medicine: A comparative study. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, v. 52, p. 214, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2017.04.011>.

NELSON, D.L. & COX, M.M. Princípios de Bioquímica de Lehninger 8ª edição, Artmed, 2022

ORLANDI, P., & NOTO, A. R. Uso indevido de benzodiazepínicos: um estudo com informantes-chave no município de São Paulo. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 13, n. spe, p. 896, 2005. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692005000700018>.

PENNINGA, E.I. *et al.* Adverse events associated with flumazenil treatment for the management of suspected benzodiazepine intoxication - A systematic review with meta-analyses of randomised trials. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, v. 118, n. 1, p. 37, 2016. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12434>.

QUIZLET. Benzodiazepínicos. Disponível em: <<https://quizlet.com/br/713029604/benzodiazepinicos-flash-cards/>>. Acesso em: 4 out. 2023.

RAZAVIZADEH, A.S. *et al.* Protective effect of flumazenil infusion in severe acute benzodiazepine toxicity: a pilot randomized trial. *European journal of clinical pharmacology*, v. 77, n. 4, p. 547, 2021. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03031-7>.

RCSB PROTEIN DATA BANK. 3D Protein Feature View 8op9. 2023. Disponível em: <<https://www.rcsb.org/3d-sequence/8OP9?assemblyId=1>>. Acesso em: 4 out. 2023.

REEVE, E. *et al.* A systematic review of interventions to deprescribe benzodiazepines and other hypnotics among older people. *European Journal of Clinical Pharmacology*, v. 73, n. 8, p. 927, 2017. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2257-8>.

RITTER, J.M. *et al.* *Rang & Dale Farmacologia*. 9.ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2020.

RYGNESTAD, T. & FAGERHAUG, Ø. Acute deliberate self-poisonings in the area of Trondheim, 1978-2002. *Tidsskrift for Den Norske Laegeforening: Tidsskrift for Praktisk Medicin, ny Raekke*, v. 124, n. 21, p. 2736, 2004.

SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE DE SÃO PAULO. Coordenadoria de Vigilância em Saúde. Divisão de Vigilância Epidemiológica. Núcleo de Prevenção e Controle das Intoxicações. *Manual de Toxicologia Clínica: 2017*. Disponível em: <https://cvs.saude.sp.gov.br/up/MANUAL%20DE%20TOXICOLOGIA%20CL%C3%8DNICA%20%20COVISA%202017.pdf>. Acesso em: 4 out. 2023.

SILVA, C.A.M. *et al.* *Emergências Toxicológicas: Princípios e prática do tratamento de intoxicações agudas*. Editora Manole; 1ª edição, 2022.

SIVILOTTI, M.L.A. Flumazenil, naloxone and the 'coma cocktail'. *British Journal of Clinical Pharmacology*, v. 81, p. 428, 2016. <https://doi.org/10.1111/bcp.12731>.

THOMSON, J.S. *et al.* Use of Flumazenil in benzodiazepine overdose. *Emergency Medicine Journal: EMJ*, v. 23, n. 2, p. 162, 2006.