

Universidade de Brasília

Faculdade de Ciências da Saúde

Jayanaraian Ferreira Martins

**PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS INTOXICAÇÕES POR BENZODIAZEPÍNICOS
REGISTRADAS ENTRE 2011 E 2016 NO CENTRO DE INFORMAÇÕES
TOXICOLÓGICAS DO DISTRITO FEDERAL**

Brasília, DF

2018

Universidade de Brasília

Faculdade de Ciências da Saúde

PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DAS INTOXICAÇÕES POR BENZODIAZEPÍNICOS
REGISTRADAS ENTRE 2011 E 2016 NO CENTRO DE INFORMAÇÕES
TOXICOLÓGICAS DO DISTRITO FEDERAL

Orientanda: Jayanaraian Ferreira Martins

Matrícula: 13/0115851

Orientador: Prof. Dr. Mauricio Homem de
Mello

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Universidade de Brasília como requisito parcial
para obtenção de grau Farmacêutico.

Brasília, DF

2018

AGRADECIMENTOS

À Deus primeiramente, sem o qual eu nada posso fazer.

Aos meus pais Maria das Graças e Helder Sousa, por sempre me apoiarem, incentivarem e por terem construído uma estrutura para que eu possa realizar meus sonhos e objetivos.

Ao meu irmão Thiago Mehari Ferreira Martins, por todo companheirismo e incentivo.

Aos meus avós Luiz Gonzaga e Maria do Céu, que sempre se orgulham e vibram a cada nova conquista minha.

À Universidade de Brasília, por oferecer os meios e os recursos para a minha formação profissional.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Maurício Homem de Mello, por me proporcionar oportunidades que contribuem para minha formação profissional desde o meu projeto de Iniciação Científica.

Ao Centro de Informações Toxicológicas do DF (CIATox-DF), por proporcionar as informações para que esse trabalho fosse realizado, e aos seus funcionários por me receberem muito bem, em especial à Andrea Amora Magalhães e à Sandra Márcia da Silva.

À minha melhor amiga, Victória Lessa, por me impulsionar a ser cada vez mais competente e pelo apoio e parceria, não só durante a graduação, mas durante todo o tempo em que nos conhecemos.

Aos meus colegas de curso, Lucas Fraga e Alana Almeida, que estiveram junto a mim durante todos os processos dessa graduação, cooperando para o meu crescimento pessoal e profissional e tornando tudo mais divertido.

Finalmente, a todos que de alguma forma contribuíram para a minha formação.

RESUMO

Trata-se de um estudo transversal e retrospectivo sobre as notificações de intoxicação por medicamentos, registrados entre 2011 e 2016 na base de dados do Centro de Informações Toxicológicas do Distrito Federal (CIATox-DF), com o objetivo de se traçar um perfil epidemiológico das intoxicações por benzodiazepínicos (BZDs) nesse período. O estudo contou com 5.914 casos de intoxicações e 6.056 medicamentos – algumas intoxicações envolveram mais de uma substância. Eles foram classificados pela décima edição da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10) no intervalo entre o T36 até o T50, que engloba intoxicações por drogas, medicamentos e outras substâncias biológicas. Do total, as intoxicações por benzodiazepínicos, classificadas como T42.4, foram selecionadas, constituindo 738 casos ou 12,18% dentre todas as ocorrências, sendo o número mais expressivo de uma classe isolada. Foram identificados 12 BZDs diferentes, com destaque para o Clonazepam, que foi o responsável por 500 ocorrências, seguido do Diazepam, em segundo lugar com 92 ocorrências. As mulheres foram mais afetadas do que os homens no geral (61,2% e 34,7%, respectivamente), principalmente nos casos de tentativa de suicídio nas faixas etárias entre 20 e 39 anos. As crianças entre 1 e 4 anos compuseram a faixa etária mais afetada (28,86%), principalmente em circunstâncias acidentais. O desfecho para a maioria dos casos foi a cura (588 casos, 79,67%) e houve apenas 5 casos de óbitos (0,68%), um número pequeno que condiz com o perfil seguro dos benzodiazepínicos. O tratamento das intoxicações foi feito com medidas de descontaminação, como o uso de carvão ativado, catárticos ou realização de lavagem gástrica, ou ainda, com outras terapias como com a administração do antídoto (flumazenil) e tratamentos sintomáticos e de suporte. A intoxicação medicamentosa constitui

problema de saúde pública no Brasil e no mundo e seu uso racional deve ser promovido. Esse estudo pode auxiliar na elaboração de medidas e políticas públicas com esse objetivo, para que os números de intoxicações por benzodiazepínicos sejam reduzidos no DF.

Palavras-chave: benzodiazepínicos, intoxicações medicamentosas, superdosagens, flumazenil, CiaTox-DF.

ABSTRACT

This is a cross-sectional and retrospective study on drug poisoning notifications, presented between the years of 2011 and 2016 in the database of the Federal District's Toxicological Information Center (CIATox-DF), with an outline of the epidemiological profile of intoxications caused by benzodiazepines (BZDs) in this same period. This study included 5,914 cases of registered poisoning and 6,056 pharmaceuticals were identified – in some cases there were more than one substance involved. The drugs were classified by the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision (ICD-10) between T36 and T50, which encompasses poisoning by drugs, medicaments and biological substances. Of all cases, T42.4, which is the class of benzodiazepines, were selected constituting 738 cases or 12.18% of all occurrences registered, being the most expressive number of an isolated class by itself. Twelve different BZDs were identified, but Clonazepam stood up, being responsible for 500 occurrences, followed by Diazepam, which contributed to 92 occurrences. Women were more affected than men in general (61.2% and 34.7%, respectively), especially in cases of suicide attempts in the age groups between 20 to 29 and 30 to 39 years. Children between 1 and 4 years old made up the most affected age group (28.86%), mainly in accidental circumstances. The outcome for the most cases was cure (588 cases, 79.67%) and there were only 5 cases of deaths (0.68%) recorded, an expected number considering the safety profile of benzodiazepines. The treatment of intoxications was done with measures of decontamination, such as the use of activated charcoal, cathartics or gastric lavage; or other therapies, such as the administration of the antidote (flumazenil) and symptomatic and supportive treatments. Drug intoxication is a public health problem in Brazil and in the world and its rational use must be promoted. This study could help in the generation

of measures and public policies with this objective so that the indices of benzodiazepine poisonings are reduced in DF.

Keywords: benzodiazepines, drug poisoning, drug overdoses, flumazenil, CiaTox-DF.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura central dos benzodiazepínicos	17
Figura 2 - Superclasses T36 - T50 dos medicamentos envolvidos nos casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos de 2011 e 2016	27
Figura 3 - Classe T42 e a porcentagem das suas subclasses envolvidas nos casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos de 2011 e 2016	29
Figura 4 - Comparação entre o número total de medicamentos e benzodiazepínicos envolvidos nos casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos de 2011 e 2016.	30
Figura 5 – Benzodiazepínicos envolvidos nos casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos de 2011 e 2016	31
Figura 6 - Intoxicações por Benzodiazepínicos segundo o sexo dos pacientes nos casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos de 2011 e 2016	34
Figura 7 - Número de intoxicações por sexo e faixa etária nos casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos de 2011 e 2016	35
Figura 8 - Circunstâncias em que as intoxicações ocorreram nos casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos de 2011 e 2016	37
Figura 9 - Em que circunstâncias ocorreram as intoxicações nas diferentes faixas etárias nos casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos de 2011 e 2016	39
Figura 10 - Evolução das intoxicações por benzodiazepínicos nos casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos de 2011 e 2016	40

Figura 11 - Desfecho das intoxicações para cada medida de descontaminação que foi utilizada nos casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos de 2011 e 2016	50
Figura 12 - Desfecho das intoxicações segundo as intervenções que foram utilizadas nos casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos de 2011 e 2016	52

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1. REFERENCIAL TEÓRICO	12
1.1.1. Intoxicações	12
1.1.2. Sistema de Notificação No Brasil	13
1.1.3. Intoxicações por Medicamentos	15
1.1.4. Benzodiazepínicos	16
1.1.4.1. Toxicocinética dos Benzodiazepínicos	18
1.1.4.2. Toxicodinâmica dos Benzodiazepínicos	20
1.1.4.3. Intoxicações por Benzodiazepínicos	22
2. OBJETIVOS	24
2.1 Objetivo Geral	24
2.2 Objetivos Específicos	24
3. METODOLOGIA	25
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
4.1 EPIDEMIOLOGIA DAS INTOXICAÇÕES	27
4.1.1 Intoxicações da Classe T42 e da Subclasse T42.4	29
4.1.2 Intoxicações por Benzodiazepínicos por Sexo	34
4.1.3 Intoxicações por Benzodiazepínicos por Idade	35
4.1.4 Intoxicações por Benzodiazepínicos por Circunstância	37
4.1.5 Intoxicações por Benzodiazepínicos por Idade e Circunstância	38
4.1.6 Evolução das Intoxicações	40
4.2 ÓBITOS	41

4.2.1 CASO 1	42
4.2.2 CASO 2	44
4.2.3 CASO 3	46
4.3.4 CASO 4	47
4.3.5 CASO 5	49
4.3 TRATAMENTOS	50
4.3.1 Lavagem Gástrica	53
4.3.2 Carvão Ativado	55
4.3.3 Catárticos	57
4.3.4 Flumazenil	58
5. CONCLUSÕES	60
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	63

1. INTRODUÇÃO

1.1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1.1 INTOXICAÇÕES

Desde a pré-história, o ser humano se expõe a substâncias químicas; por vezes, essa interação com o organismo é benéfica; outras vezes, o resultado é adverso e ainda, se em doses excessivas, o resultado pode ser a intoxicação (AMARAL; HERNANDEZ; BARCIA, 2008).

A intoxicação é a manifestação através de sinais e sintomas, dos efeitos nocivos produzidos em um organismo vivo como resultado da sua interação com algum xenobiótico (CAVALCANTE; AMADO; NETO, 2000). As intoxicações são, dentre outros fatores, principalmente, influenciadas pela dose da substância e pelo nível de tolerância de quem o recebe (WHO, 2018). As circunstâncias que podem levar ao surgimento de uma intoxicação são diversas, como: exposição profissional ou acidental, abuso, tentativa de suicídio e homicídio (SILVA et al., 2011).

A grande diversidade e disponibilidade de medicamentos favorece o surgimento de problemas quanto ao seu uso racional, o que representa um desafio à saúde pública em vários países, incluindo o Brasil (BERTASSO-BORGES et al., 2010). A frequência das exposições a uma substância parece se relacionar à disponibilidade no mercado e à facilidade de acesso; é comum que o produto mais distribuído em determinado local também seja o maior responsável por intoxicações ali (AMARAL; HERNANDEZ; BARCIA, 2008).

Diferentes autores citam os medicamentos como um dos principais agentes responsáveis por intoxicações resultando em atendimento nas emergências toxicológicas, hospitalização e óbitos (MOTA et al., 2012; KLINGER et al., 2016; ZOOROB, 2018).

1.1.2 SISTEMA DE NOTIFICAÇÃO NO BRASIL

O Brasil conta com os Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox's), que são unidades de saúde, de referência em Toxicologia Clínica no Sistema Único de Saúde (SUS), com atendimento em regime de plantão permanente por tele consultoria e/ou presencial, com o objetivo de prover informação toxicológica aos profissionais de saúde e às instituições e prestar assistência às pessoas expostas e/ou intoxicadas, visando a redução da morbimortalidade (BRASIL, 2015).

Os diversos centros distribuídos pelo país fazem parte da Rede Nacional de Centros de Informação e Assistência Toxicológica (RENACIAT), que, por sua vez, é vinculada e coordenada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 2005 (MONTE et al., 2016).

Também existe a Associação Brasileira de Centros de Informação e Assistência Toxicológica e Toxicologistas Clínicos (ABRACIT) que é uma sociedade civil, de âmbito nacional e sem fins lucrativos, constituída pelos Centros de Informação e Assistência Toxicológica ligados a instituições públicas, fundada em 28 de maio de 2001 com sede e foro no Centro de Informações Toxicológicas de Santa Catarina.

O principal objetivo da ABRACIT é representar os Centros e seus profissionais junto à órgãos e conselhos governamentais executivos e legislativos, na busca de medidas de efetivo reconhecimento e valorização dos 31 centros espalhados em 19 estados e no Distrito Federal (ABRACIT, 2001).

Embora ela busque promover e facilitar a disseminação de informações relativas a toxicologia, os registros de intoxicações agudas feitos pelos CIATox's devem ser repassados ao Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas (SINITOX), que é responsável

por coordenar a coleta, a compilação, a análise e a divulgação anual dos casos de intoxicação e envenenamento notificados no país (SINITOX, 2013).

A Portaria do Ministério da Saúde nº 104 de 25 de janeiro de 2011 torna compulsória a notificação de intoxicações exógenas, entretanto, mesmo com essa estrutura e mesmo existindo normas, o registro de agravos relacionados a medicamentos deixa a desejar nos quesitos de qualidade, confiabilidade e disponibilidade para fins vigilância (GANDOLFI, 2006). Além disso, ainda há uma crescente diminuição da participação dos diversos centros de informação na transmissão de dados ao SINITOX, o que resulta em uma falsa queda no número de intoxicações registradas por todo o país.

1.1.3 INTOXICAÇÕES POR MEDICAMENTOS

Medicamento é todo produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico (BRASIL, 1973). Eles possuem papel relevante na restauração e manutenção da saúde. No entanto, seu uso irracional pode trazer sérias consequências negativas para os usuários (PINHEIRO; PEPE, 2011).

Em 2015, na sua última divulgação de dados, o SINITOX mostra que, dentre todas as intoxicações humanas por agente tóxico, a maioria ocorre pela exposição acidental à medicamentos, correspondendo a aproximadamente 27% dos casos, sendo a faixa etária mais atingida a de crianças entre 01 e 04 anos (SINITOX, 2016).

O relatório anual de 2016 da *American Association of Poison Control Centers* (AAPCC – Associação Americana de Centros de Controles de Intoxicações, sigla em inglês) também destaca os medicamentos como a principal fonte de intoxicação humana (AAPCC, 2017).

1.1.4 BENZODIAZEPÍNICOS

A maioria dos dados divulgados pelo SINITOX traz apenas uma grande classe genérica intitulada “medicamentos”, não especificando seus agentes diretamente. No entanto, a classe dos benzodiazepínicos (BZDs) é sabidamente relevante nos casos de intoxicação aguda. Exemplificando, dados do CIATox/RS mostram que os BZDs lideram os casos de intoxicações medicamentosas com quase 20% do total desde 2005; além disso, os últimos relatórios anuais da AAPCC também os trazem como a principal substância causadora de intoxicações agudas em humanos dentro dos medicamentos.

Os benzodiazepínicos foram introduzidos na prática clínica na década de 60 com a descoberta do clordiazepóxido (ALMEIDA; LIMA, 2008). Desde então e até os dias atuais, são amplamente prescritos ao redor do mundo (CARLINI et al., 2001; ZOOROB, 2018)). No entanto, a análise sobre o consumo desses medicamentos é dificultada devido à escassez de estudos sobre esse tema no Brasil e em outros países em desenvolvimento; grande parte dessa escassez se deve à dificuldade, pelo menos relativa, em conseguir informações referentes ao consumo, mesmo de medicamentos controlados.

Um estudo sobre o consumo de benzodiazepínicos com dados obtidos do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) mostrou que, entre 2010 e 2012, a cada 10 mil moradores das capitais brasileiras, em média 36 fizeram uso de uma dose de BZD durante todos os dias do ano. E também mostra que o consumo nas capitais brasileiras passou de 2,63 DHD, em 2010, para 3,66 DHD em 2011, chegando a 4,53 DHD em 2012 (DHD – Dose Diária Definida por mil habitantes por dia). Em termos absolutos, foi acrescentado mais um usuário a cada grupo de mil moradores em cada ano que passou (AZEVEDO et. al, 2016).

No Brasil, esses fármacos estão sujeitos à notificação de receita B1, conforme a Portaria 344 de 1998 do Ministério da Saúde, que se refere a medicamentos sujeitos a controle especial (BRASIL, 1998).

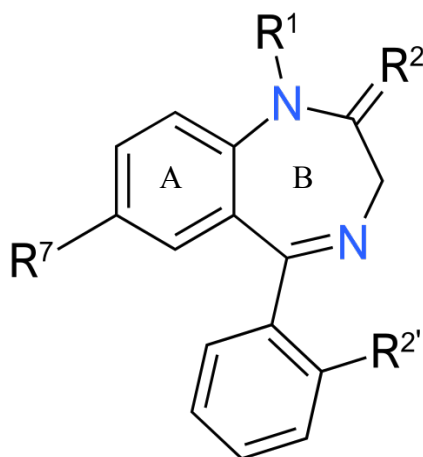


Figura 1 - Estrutura central dos benzodiazepínicos. Os "R" indicam locais comuns de cadeias laterais, que dão aos diferentes benzodiazepínicos suas propriedades únicas. FONTE: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.

Os BZDs são bases orgânicas cuja estrutura química básica é formada pela fusão de um anel de benzeno (A) e um anel diazepínico (B) (FIGURA 1). Suas cadeias ramificadas variáveis são determinantes para seus efeitos (potência, tempo de ação, atividade metabólica e taxa de eliminação) (KANG, 2018).

Os principais efeitos dos benzodiazepínicos são inibitórios, sobre o Sistema Nervoso Central (SNC), com propriedades sedativo-hipnóticas, ansiolíticas e anticonvulsivantes (BACHHUBER et al., 2016).

1.1.4.1 TOXICOCINÉTICA DOS BENZODIAZEPÍNICOS

Embora os diferentes BZDs possuam efeitos clínicos qualitativamente similares, suas propriedades farmacocinéticas determinam vários padrões de aplicação terapêutica. Quando administrados por via oral, a maioria deles é absorvida bem e rapidamente, com sua biodisponibilidade variando entre 80% e 100% e com sua concentração máxima sendo atingida de alguns minutos até em algumas horas; mas é importante ressaltar que, quanto mais rápida for a elevação nas concentrações séricas, maior a profundidade de sedação, em comparação com elevações graduais para as mesmas concentrações (RISS et al., 2008).

Atravessam a barreira hematoencefálica facilmente, no entanto a taxa de difusão varia dentro da classe, assim como varia sua lipossolubilidade. Tão logo ocorre a difusão para o SNC, mais rápido os efeitos farmacodinâmicos se manifestam. Devido a sua rápida entrada no SNC e nos tecidos, suas meia-vidas de distribuição também são curtas (REY; TRÉLUYER; PONS, 1999).

Os benzodiazepínicos possuem altos volumes de distribuição; após a absorção e sua difusão para o SNC e para tecidos bem perfundidos, eles são redistribuídos em tecidos de menor perfusão. Suas taxas de distribuição são proporcionais à lipossolubilidade de cada fármaco. Além disso, são altamente ligados às proteínas plasmáticas e atravessam facilmente a placenta e o leite materno (RISS et al., 2008).

Eles sofrem extenso metabolismo de 1ª passagem através da circulação porta-hepática. A biotransformação envolve tanto as vias oxidativas de N-desmetilação e/ou hidroxilação; quanto as não oxidativas (nitro-redução, conjugação por ácido glicurônico). Os metabólitos resultantes podem ou não ser farmacologicamente ativos (ALMEIDA; LIMA, 2008).

Os BZDs diferem bastante nas suas taxas de eliminação, inclusive, as suas meia-vidas de eliminação ($t_{1/2}$) são utilizadas para categorizá-los entre benzodiazepínicos de ação

ultrarrápida (<6h; ex. triazolam e midazolam), de ação curta (6-10h; ex. lorazepam e flunitrazepam), ação intermediária (10-24h; ex. clonazepam e alprazolam) ou ação prolongada (>24h; ex. clobazam, flurazepam e diazepam) (MIHIC; ANDRON, 2012).

A eliminação ocorre preferencialmente pela urina, com uma parcela muito pequena da forma inalterada e a maioria na forma dos vários produtos da biotransformação (ALMEIDA; LIMA, 2008).

1.1.4.2 TOXICODINÂMICA DOS BENZODIAZEPÍNICOS

Os benzodiazepínicos promovem a ligação do ácido-gama-aminobutírico (GABA), principal neurotransmissor inibitório do SNC, aos receptores ionotrópicos de GABA, principalmente ao subtipo GABA_A, constituído por um pentâmero de subunidades homólogas (uma subunidade gama, duas subunidades alfa e duas subunidades beta), que formam canais de cloreto (Cl⁻) (MIHIC; ANDRON, 2012).

Um receptor GABA_A é sensível à ação dos benzodiazepínicos devido a presença das subunidades α e γ , onde eles se ligarão. Diferentes BZDs têm diferentes afinidades para os receptores GABA_A composto de diferentes coleções de subunidades, acarretando em um perfil farmacológico específico segundo o subtipo. Por exemplo, ligantes de receptores benzodiazepínicos com alta atividade no $\alpha 1$ e/ou $\alpha 5$ tendem a ser mais associados à sedação, ataxia e amnésia, enquanto aqueles com maior atividade em receptores GABA_A contendo subunidades $\alpha 2$ e/ou $\alpha 3$ têm geralmente maior ação ansiolítica. Suspeita-se que os efeitos anticonvulsivantes estão ligados à subunidade $\alpha 2$ (ATACK, 2003).

Eles atuam de maneira alostérica ao se ligar especificamente a um sítio diferente do local de ligação de GABA, de maneira a aumentar a especificidade do receptor pelo neurotransmissor, dessa forma, potencializando os seus efeitos inibitórios sobre o organismo; em outras palavras, os BZDs modulam os efeitos do ácido-gama-aminobutírico; mas não modificam a sua produção, a sua liberação ou o seu metabolismo (KANG, 2018).

Diferente dos barbitúricos, que agem prolongando o tempo de abertura dos canais de Cl⁻, a ligação promovida pelos BZDs do receptor com seu ligante, aumenta a frequência da abertura desses canais, aumentando o influxo de cloreto nos neurônios, levando à hiperpolarização pós-sináptica destes (TWYMAN; ROGERS; MACDONALD, 1989),

tornando a despolarização e a geração de potencial de ação menos provável, daí a inibição neuronal e a depressão do Sistema Nervoso Central.

1.1.4.3 INTOXICAÇÕES POR BENZODIAZEPÍNICOS

Os benzodiazepínicos possuem uma ampla janela terapêutica, por isso são considerados relativamente seguros; além disso, seus efeitos não são diretos sobre o receptor GABA_A, mas dependem da liberação pré-sináptica de GABA. Na ausência do neurotransmissor, os benzodiazepínicos não têm efeitos sobre a função do receptor. Por esse motivo, isoladamente e mesmo em altas doses, eles raramente são fatais. Mas o quadro que se altera quando outros fármacos como opióides, antidepressivos tricíclicos e barbitúricos ou substâncias como etanol são usados juntamente com eles (MIHIC; ANDRON, 2012), podendo acentuar seus efeitos depressores sobre o SNC e, eventualmente, levando ao óbito.

Além disso, o uso crônico pode levar à dependência (WOODS; KATZ; WINGER, 1992) e provocar modificações na neurotransmissão gabaérgica, o que contribui para o aparecimento de tolerância (AUTHIER et al., 2009). Ambas situações podem levar ao abuso de BZDs.

Em geral, as intoxicações são facilmente identificadas através da história clínica, levando-se em consideração as circunstâncias de exposição e o grau de confiabilidade das informações do paciente ou de quem o acompanha (AMARAL; HERNANDEZ; BARCIA, 2008).

Após uma superdosagem aguda de um BZD, os pacientes apresentam inicialmente comprometimento leve a moderado da função do Sistema Nervoso Central. Os sinais e sintomas iniciais incluem sonolência, comprometimento do equilíbrio, função motora prejudicada, ataxia e fala arrastada. Reações adversas como ansiedade, delírio, agressividade e alucinações também podem aparecer (GAUDREAULT et al., 1991).

Segundo Mihic; Andron (2012), em casos mais graves, os sintomas podem incluir coma profundo e prolongado ou coma cíclico profundo, apnéia, depressão respiratória, hipotermia, hipotensão, bradicardia, parada cardíaca, com possibilidade de morte.

Em casos de intoxicação, o flumazenil é o único antagonista do receptor GABA_A específico (HOFFMAN; WARREN, 1993). Ele se liga com alta afinidade a sítios específicos do receptor, antagonizando competitivamente a ligação e os efeitos alostéricos dos outros ligantes. Ele é capaz de antagonizar os efeitos eletrofisiológicos e comportamentais causados por BZDs (MIHIC; ANDRON, 2012).

A duração dos efeitos desse antídoto é curta, por isso, em geral, são necessárias repetidas doses (NELSON et al., 2006). No entanto, ele possui inúmeras contraindicações, - ele é formalmente contraindicado em pacientes em uso crônico de benzodiazepínico, que apresentem história de convulsões e naqueles em que há suspeita ou confirmação da ingestão de outras drogas que possam baixar o limiar para convulsão - portanto, sua administração deve ser analisada caso a caso (SEGER, 2004; BUCARETCHI; BARACAT, 2005). Ele é um antídoto ideal para pacientes que não são usuários crônicos de BZDs e para aqueles que estejam intoxicados apenas por essa classe de medicamentos (NELSON et al., 2006).

Portanto, considerando a ampla prescrição de BZDs, seu potencial toxicológico e dados prévios que apontam essa classe como a maior responsável por intoxicações agudas graves, além da falta de informações existentes no Distrito Federal, foi realizado um levantamento de dados do Centro de Informações Toxicológicas do DF acerca dos casos de intoxicação que tenham os benzodiazepínicos como agentes causadores.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Realizar o levantamento dos dados de intoxicação por benzodiazepínicos registrados na base de dados do CIATox/DF entre os anos de 2011 e 2016.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever o perfil epidemiológico das intoxicações por benzodiazepínicos dentro do espaço amostral;
- Levantar os dados relevantes sobre as circunstâncias envolvidas nas intoxicações por benzodiazepínicos na amostra observada;
- Estudar os casos de óbitos nos quais houve envolvimento de algum benzodiazepínico, em todo o período de levantamento.

3. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo, transversal e retrospectivo com o espaço amostral do estudo constituído por 5914 casos notificados de intoxicação por medicamentos, registrados entre 1º de janeiro de 2011 e 31 de dezembro de 2016 no Centro de Informação e Assistência Toxicológica do Distrito Federal (CIATox/DF). Dentro deles, foram selecionados os casos de intoxicação por benzodiazepínicos, totalizando 738 casos.

O critério de inclusão inicial foi a existência do relato, dentro do prontuário eletrônico do CIATox/DF, de algum medicamento como agente causador da intoxicação, sendo excluídos apenas os casos com dados incompletos e/ou corrompidos.

Os dados retirados dos prontuários eletrônicos constam de número de registro, ano da intoxicação, princípio ativo, evolução, circunstância, via de administração, idade e sexo do paciente. Todas essas informações foram retiradas da base de dados do CIATox/DF e transferidos para uma tabela de Microsoft® Excel.

Devido à falta de uniformidade na informação contida na coluna “princípio ativo”, todos os nomes de fármacos foram padronizados para a Denominação Comum Brasileira (DCB), que é denominação do fármaco ou princípio farmacologicamente ativo aprovada pelo órgão federal responsável pela vigilância sanitária.

Os medicamentos foram classificados pela décima edição da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde ou CID-10, que fornece códigos relativos à classificação de doenças e de uma grande variedade de sinais, sintomas, aspectos anormais, queixas, circunstâncias sociais e causas externas para ferimentos, doenças ou mesmo intoxicações (CESAR et al., 2001).

A cada estado de saúde é atribuída uma categoria única à qual corresponde um código, que contém até 6 caracteres. Tais categorias podem incluir um conjunto de doenças

semelhantes. Uma vez que a CID-10 é uma publicação oficial da OMS, os países membros devem adotá-la para a finalidade de apresentações estatísticas das causas de mortalidade e/ou morbidade (DI NUBILA; BUCHALLA, 2008).

Para o fim deste trabalho, o intervalo utilizado para classificação foi do T36 até o T50, que engloba intoxicações por drogas, medicamentos e outras substâncias biológicas; com foco no T42.4, referente às intoxicações por benzodiazepínicos. Os tratamentos só foram incluídos para a classe de interesse em questão. A existência específica da categoria “benzodiazepínico” foi determinante na escolha dessa metodologia de classificação.

Outras classificações, como por exemplo a ATC (*Anatomical Therapeutic Chemical*) não são funcionais para o que se busca no presente trabalho, já que nela, por exemplo, existem benzodiazepínicos em pelo menos três categorias terapêuticas (ex. clonazepam pertence à categoria dos antiepiléticos e os outros benzodiazepínicos pertencem à categoria dos sedativos/hipnóticos ou à categoria dos ansiolíticos). Isto dificultaria a compreensão do impacto dessa classe farmacológica nas intoxicações.

Todos os dados foram incluídos de forma anônima, a fim de preservar a identidade dos pacientes. A pesquisa foi aprovada pelos Comitês de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (CEP-FS-UnB), parecer número 2.103.000 e da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS/SES/DF), parecer número 2.137.754.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 EPIDEMIOLOGIA DAS INTOXICAÇÕES

Foram analisados 5.914 casos relatados entre 2011 e 2016, englobando 6.056 ocorrências de medicamentos, ou seja, em alguns casos as intoxicações foram causadas por mais de uma substância. Cada incidência foi enquadrada em uma classe CID-10, entre T36 e T50 (Figura 2).

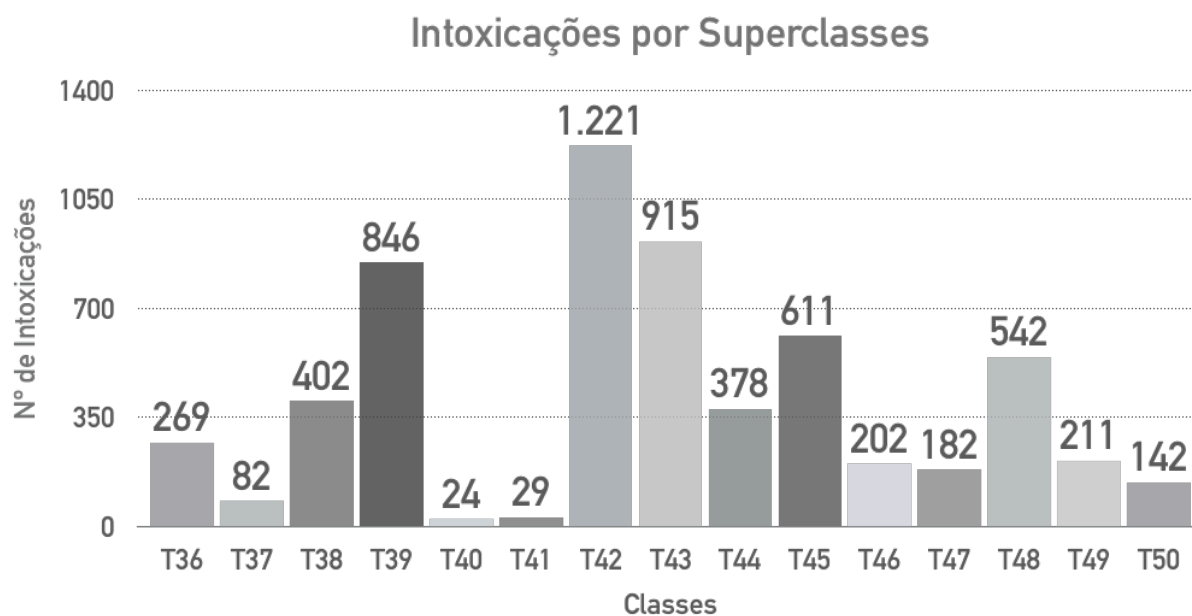


Figura 2 - Superclasses T36 - T50 (T36 - Intoxicação por antibióticos sistêmicos; T37 - Intoxicação por outras substâncias anti-infecciosas ou antiparasitárias sistêmicas; T38 - Intoxicação por hormônios, seus substitutos sintéticos e seus antagonistas não classificados em outra parte; T39 - Intoxicação por analgésicos, antipiréticos e antirreumáticos não-opiáceos; T40 - Intoxicação por narcóticos e psicodislépticos [alucinógenos]; T41 - Intoxicação por anestésicos e gases terapêuticos; T42 - Intoxicação por antiepilépticos, sedativos-hipnóticos e antiparkinsonianos; T43 - Intoxicação por drogas psicotrópicas não classificadas em outra parte; T44 - Intoxicação por drogas que afetam principalmente o sistema nervoso autônomo; T45 - Intoxicação por substâncias de ação essencialmente

sistêmica e substâncias hematológicas, não classificadas em outra parte; T46 - Intoxicação por substâncias que atuam primariamente sobre o aparelho circulatório ; T47 - Intoxicação por substâncias que atuam primariamente sobre o aparelho gastrointestinal; T48 - Intoxicação por substâncias que atuam primariamente sobre os músculos lisos e esqueléticos e sobre o aparelho respiratório; T49 - Intoxicação por preparado de uso tópico, não especificado; T50 - Intoxicação por diuréticos e outras drogas, medicamentos e substâncias biológicas e as não especificadas) dos medicamentos envolvidos nos casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016.

Como visto na Figura 1, a classe T42 é, quantitativamente, a principal envolvida nos casos de intoxicações agudas, contando com 1.221 medicamentos. Ela engloba todas as intoxicações por antiepilépticos, sedativos-hipnóticos e antiparkinsonianos. Incluídos nesta classe, a subclasse T42.4, na qual os benzodiazepínicos estão inseridos, ganha destaque com 738 agentes de intoxicação, responsáveis por 60,4% de todos os T42 (Figura 3); e representando 12,18% do total. Um estudo sobre Intoxicações Medicamentosas Registradas pelo CIATox de Goiás traz dados semelhantes, com os benzodiazepínicos sendo responsáveis por 14,8 % dos casos totais (BITENCOURT et al., 2011).

4.1.1 INTOXICAÇÕES DA CLASSE T42 – INTOXICAÇÃO POR ANTIÉPILEPTICOS, SEDATIVOS-HIPNÓTICOS E ANTIPARKINSONIANOS E DA SUBCLASSE T42.4 – INTOXICAÇÃO POR BENZODIAZEPINAS

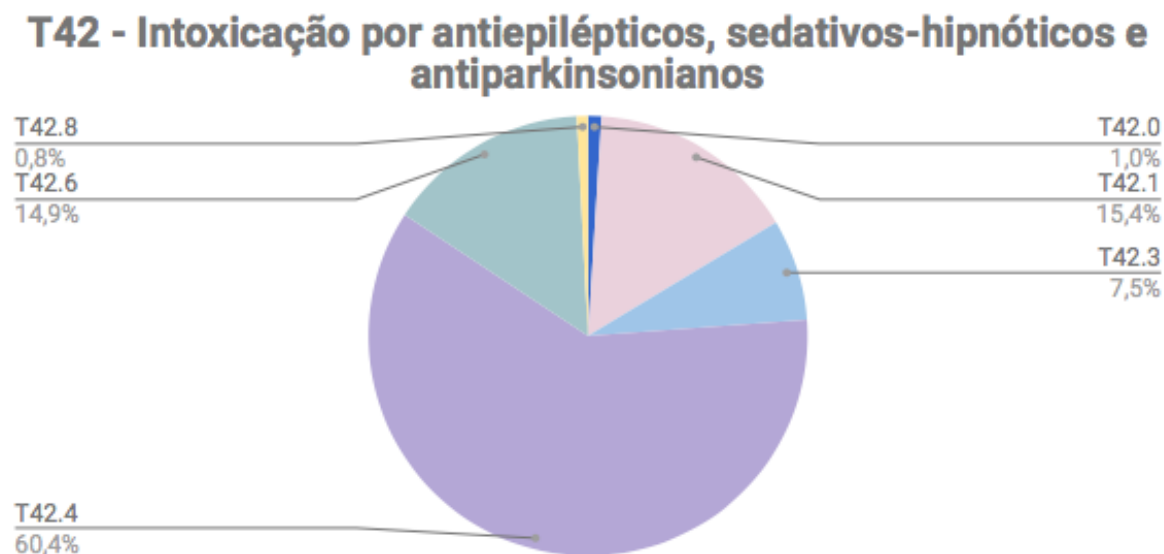


Figura 3 - Classe T42 e a porcentagem das suas subclasses (T42.0 - Intoxicação por derivados da hidantoína; T42.1 - Intoxicação por iminostilbenos; T42.2 - Intoxicação por succinimidas e oxazolidinadionas; T42.3 - Intoxicação por barbitúricos; **T42.4 - Intoxicação por benzodiazepinas**; T42.5 - Intoxicação por antiepiléticos em associação, não classificados em outra parte; T42.6 - Intoxicação por outras drogas antiepiléticas e sedativos-hipnóticos; T42.7 - Intoxicação por drogas antiepiléticos, sedativos-hipnóticos, não especificados; T42.8 - Intoxicação por drogas antiparkinsonianos e outros depressores centrais do tônus muscular) envolvidas nos casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016 - as subclasses que não aparecem no gráfico possuem o número de intoxicações igual a zero.

Ano a ano essa razão de BZDs sobre medicamentos sem mantém, com o seu menor valor em 2014 com 10,74% e o maior em 2011 com 13,07% do total (Figura 4).

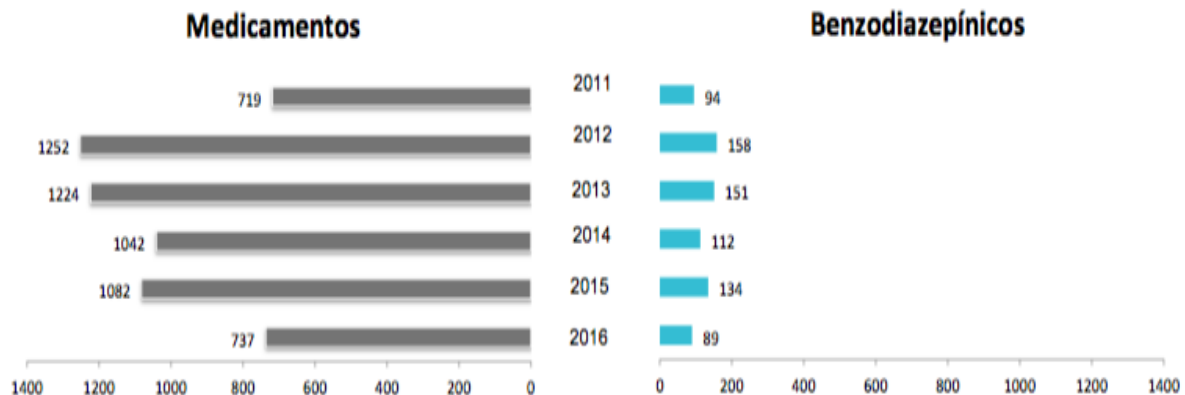


Figura 4 - Comparação entre o número total de medicamentos e benzodiazepínicos envolvidos nos casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016.

Foram encontrados 12 benzodiazepínicos diferentes, dentre eles: alprazolam, bromazepam, clobazam, clonazepam, clordiazepóxido, cloxazolam, diazepam, flunitrazepam, flurazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam; além disso, um dos casos traz um BZD não especificado.

Os dados demonstram que o Clonazepam foi o agente que se repetiu mais vezes nas intoxicações, representando quase 68% do total dentro de sua classe (8,2% do total de medicamentos), seguido do diazepam e do alprazolam, com 12,47% e 8,54% respectivamente. Os medicamentos que apareceram apenas uma vez (Midazolam, Clordiazepóxido, Flurazepam), junto com aquele que não foi especificado, foram agrupados em “outros” (FIGURA 5).

Um estudo sobre o consumo de benzodiazepínicos de Azevedo et. al. (2016) mostra uma tendência da preferência por BZDs de meia-vida mais curta (ex. Alprazolam, Bromazepam, Lorazepam) do que àqueles de meia-vida prolongada, com exceção do Clonazepam, que mesmo sendo de meia-vida intermediária, continua com um consumo crescente no Brasil, o que pode ser explicado pelo fato de ele ser classificado mais como um

anticonvulsivante do que como ansiolítico (AZEVEDO; ARAÚJO; FERREIRA, 2016). Esse estudo corrobora em parte com os resultados desse trabalho, considerando que o Diazepam, um BZD de ação prolongada foi o segundo mais envolvido nas intoxicações.

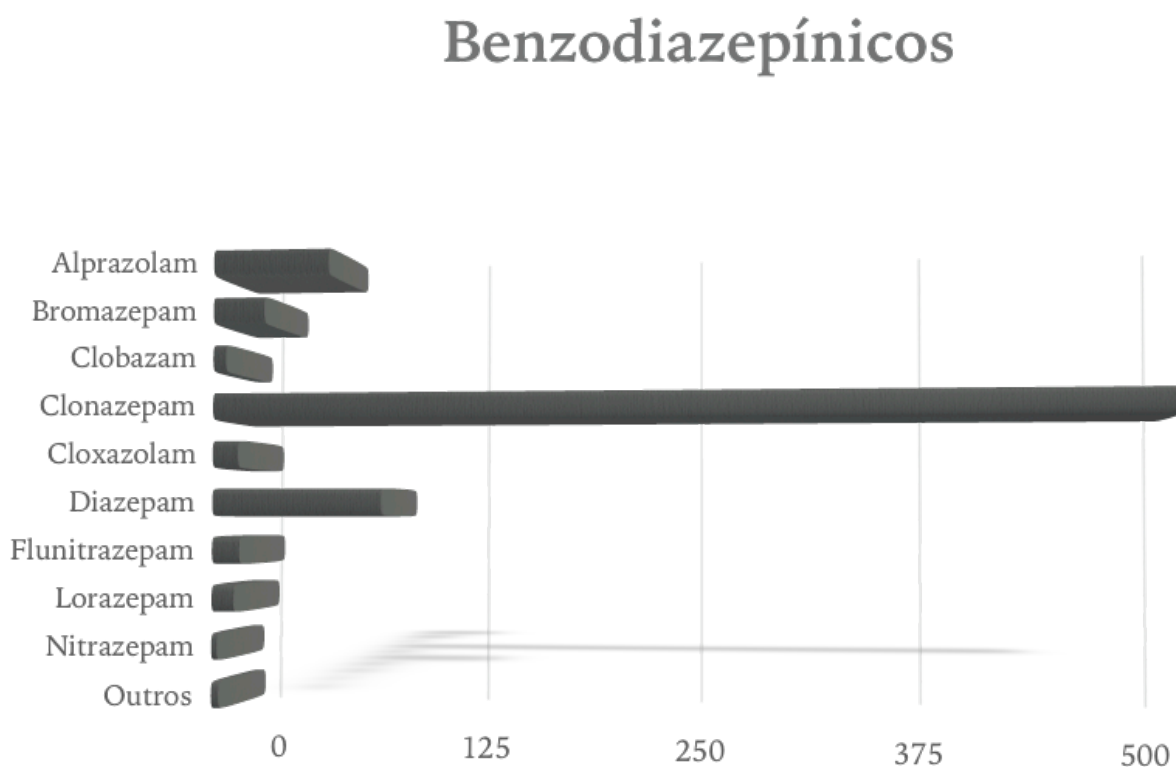


Figura 5 – Benzodiazepínicos envolvidos nos casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016.

Como descrito acima, o clonazepam, comercializado pelo nome de Rivotril[®], tem efeitos anticonvulsivantes, sedativos, relaxantes musculares e ansiolíticos (ROCHE, 2017). Ele é um benzodiazepínico de ação intermediária que é rapidamente absorvido, possui biodisponibilidade de 90% e sua concentração máxima é atingida entre 1 e 3 horas após a administração oral, sua meia-vida de eliminação varia de 20 a 40 horas na maioria dos pacientes (KOCH-WESER; BROWNE, 1978). É uma substância amplamente metabolizada

pelo citocromo P450 (CYP), logo outros fármacos que são indutores enzimáticos (ex. fenitoína e carbamazepina) podem interferir na farmacodinâmica do clonazepam, aumentando sua toxicidade, por exemplo (LIN et al., 2018). Seus principais efeitos adversos são depressão, sonolência, tontura e ataxia.

Em seu último relatório anual (2015), o CIATox/SC contabilizou 3.296 casos de intoxicações medicamentosas em humanos, com 6.276 substâncias envolvidas, desse total, o Clonazepam, sozinho, é responsável por 11,6% (728 casos), quase o dobro do segundo lugar, ocupado pelo paracetamol com 6,5% (CIATox/SC, 2016; ZANNIN et al., 2015), um pouco acima dos 8,25% encontrados neste trabalho (500 casos que envolvem o clonazepam entre 6.056 medicamentos), mas sendo o principal agente entre todos os medicamentos.

O Diazepam foi o segundo benzodiazepínico mais prevalente nas intoxicações registradas nesse período. Foi um dos primeiros BZDs sintetizados (1963) e, desde então, é um dos medicamentos mais prescritos no mundo, mesmo tendo se passado 15 anos sem se conhecer ao certo seu mecanismo de ação (CALCATERRA; BARROW, 2014). Além disso, ele consta na Lista de Medicamentos Essenciais da Organização Mundial de Saúde (OMS), que traz os medicamentos que são essenciais em um sistema básico de saúde (OMS, 2017).

Inicialmente comercializado como Valium, ele é um BZD de ação longa com meia-vida de 24 a 48 horas, que necessita de dosagens maiores, além de apresentar mais efeitos adversos e eficácia mais baixa em comparação ao Clonazepam (SHORVON, 2009). Como característico de sua classe, ele é lipossolúvel e penetra rapidamente o SNC; sua biodisponibilidade varia de 93 a 100% após administração oral e também é vastamente distribuído (Vd 0,95-2,0 L/Kg) (MANDELLI; TOGNONI; GARATTINI, 1978). Entre 30 e 90 minutos ele atinge sua concentração máxima no sangue e sua eliminação ocorre, principalmente, por via hepática (CALCATERRA; BARROW, 2014).

Os outros benzodiazepínicos, classificados pelo tempo de duração e na proporção em que aparecem nas intoxicações são:

- Ação-ultrarrápida: Midazolam (0,1%);
- Ação-curta: Alprazolam (8,5%), Flunitrazepam (2%), Lorazepam (1,6%);
- Ação-intermediária: Nitrazepam (0,4%), Bromazepam (3,8%);
- Ação prolongada: Clobazam (0,9%), Cloxazolam (1,9%), Flurazepam (0,1%), Clordiazepóxido (0,1%).

4.1.2 INTOXICAÇÕES POR BENZODIAZEPÍNICOS POR SEXO

Quanto ao sexo dos pacientes intoxicados, as mulheres aparecem em 452 (61,2%) casos, os homens em 256 (34,7%) e em 30 (4,1%) casos o sexo foi ignorado (FIGURA 6). A predominância feminina também aparece em outros estudos de intoxicações por medicamentos, como o de Bortoletto e Bochner (1999) que apresenta uma contribuição feminina de 63% contra uma de 35% masculina; estudos de Bernardes et al (2010) mostram que 79,1% dos envolvidos em intoxicações eram do sexo feminino, e 20,9%, do sexo masculino; outro estudo brasileiro de Galdolfi e (2006) traz um predomínio do sexo feminino, com 59% dos casos. Esses dados também corroboram com todos aqueles divulgados pelo SINITOX no período deste estudo (2011 a 2016), que apresentam uma taxa de intoxicação feminina sempre superior à masculina (SINITOX, 2011 – 2016; BERNARDES; TURINI; MATSUO, 2010).



Figura 6 – Intoxicações por Benzodiazepínicos segundo o sexo dos pacientes nos casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016.

4.1.3 INTOXICAÇÕES POR BENZODIAZEPÍNICOS POR IDADE

A idades mais prevalente nas intoxicações por benzodiazepínicos aferidas foi entre 1 e 4 anos, que compõe a faixa etária B (213 casos – 28,86%) e as idades entre 20 e 29 anos (116 casos – 15,71%) e 30 e 39 anos (99 casos – 13,41%), que compõem as faixas etárias F e G, respectivamente. A Figura 7 a seguir mostra o número de intoxicações por benzodiazepínicos de acordo com o sexo e faixa etária.

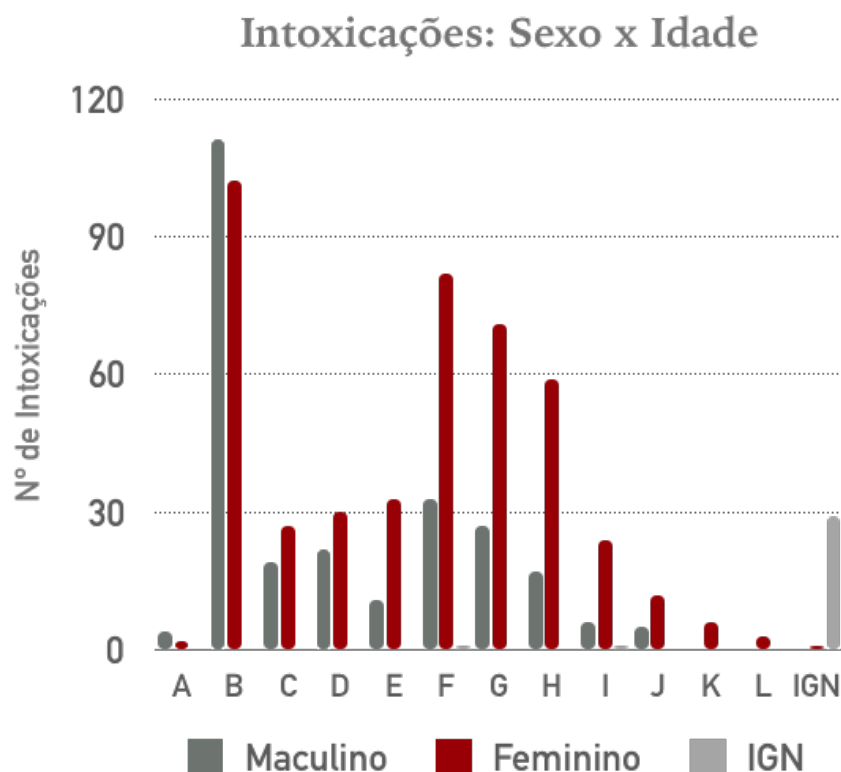


Figura 7 - Número de intoxicações por sexo e faixa etária nos casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016. A: <1 ano, B: 1-4 anos, C: 5-9 anos, D: 10-14 anos, E: 15-19 anos, F: 20-29 anos, G: 30-39 anos, H: 40-49 anos, I: 50-59 anos, J: 60-69 anos, K: 70-79 anos, L: 80+ e IGN: idade não identificada.

Os dados deste estudo confirmam o relatório do SINITOX de 2012 que obteve 27,78% de intoxicações em crianças entre 1 e 4 anos – a maior proporção em comparação com as

outras faixas etárias –, 16,52% entre os adultos de 20 a 29 anos e 12,63% entre aqueles com 30 a 39 anos (SINITOX, 2012). Dados desde 2011 até 2015 apresentam as mesmas proporções; contudo, houve uma queda de casos em 2016 nas faixas etárias de 20 a 29 anos (9,93%) e de 30 a 39 anos (9,45%), que talvez se deva mais à subnotificação do que a não ocorrência deles (SINITOX, 2011-2016).

Um estudo de Bertasso-Borges (2010) mostra uma prevalência maior do sexo masculino na faixa etária de 1 a 4 anos e uma femina maior nas faixas etárias F e G, que corroboram com os dados encontrados neste estudo, que apresentaram um número ligeiramente maior de meninos (51,9%) nas intoxicações nessa idade do que de meninas (48,1%).

4.1.4 INTOXICAÇÕES POR BENZODIAZEPÍNICOS POR CIRCUNSTÂNCIA

Quanto às circunstâncias, duas se destacam em proporções parecidas (Figura 8). A tentativa de suicídio aparece em primeiro lugar com 342 casos de intoxicação por BZD (46,3%), atingindo expressivamente mais mulheres (261 casos) do que homens (78 casos); seguida das ocorrências acidentais com 304 casos (41,2%), aqui a proporção entre os sexos é praticamente a mesma – 143 casos do sexo feminino e 146 casos do sexo masculino.

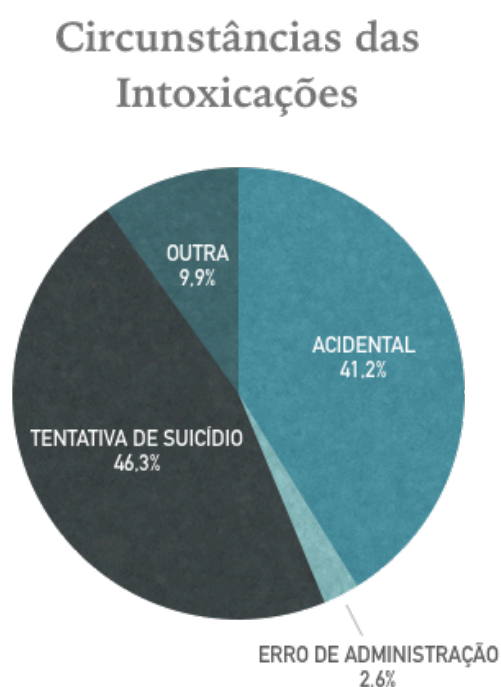


Figura 8 - Circunstâncias em que as intoxicações ocorreram nos casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016.

4.1.5 INTOXICAÇÕES POR BENZODIAZEPÍNICOS POR IDADE E CIRCUNSTÂNCIA

Quando se cruzam os dados de circunstância com as faixas etárias, nota-se que dentro da tentativa de suicídio são mais prevalentes as faixas etárias F (29,8%) e G (24,27%), entre 20 e 29 anos e entre 30 e 39 anos, respectivamente; e que as intoxicações acidentais, atingem principalmente a faixa etária B (67,1% de todos os acidentes), entre 1 e 4 anos de idade (Figura 8).

Em geral, na faixa etária B, as ocorrências acidentais são as mais comuns e normalmente as crianças ingerem apenas pequenas doses de medicamentos, levando a um quadro sem maiores repercussões sistêmicas (AMARAL; HERNANDEZ; BARCIA, 2008). Para Bochner (2005), as crianças estão suscetíveis a isso devido a sua curiosidade natural, a falta de noção de perigo e o paladar pouco desenvolvido, além do armazenamento inadequado pelos responsáveis.

Nas faixas etárias F e G, as intoxicações estão mais relacionadas à tentativa de suicídio (FIGURA 7). Pode-se verificar a prevalência de tentativas de suicídio em mulheres e nessas mesmas faixas etárias em diversos estudos (BERTASSO-BORGES et al., 2010; FÉLIX et al., 2016; FERREIRA JUNIOR, 2015; MENDONÇA; MARINHO, 2005; SANTOS; LEGAY; LOVISI, 2013; SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2017; SOUGEY et al., 1998; ZAMBOLIM et al., 2008), portanto esse já era um resultado esperado, na faixa etária F as mulheres são responsáveis por 74,5% das intoxicações e os homens por apenas 24,5%; em G, os números ficam 73,5% e 26,5% para mulheres e homens, respectivamente (Figuras 8 e 9).

Embora, os homens sejam predominantes nas tentativas de suicídio bem-sucedidas, uma vez que se utilizam de meios mais contundentes, como armas de fogo; as mulheres costumam

atentar mais contra suas próprias vidas, preferindo o envenenamento por substâncias com potencial tóxico, como os medicamentos (LOVISI et al., 2009).

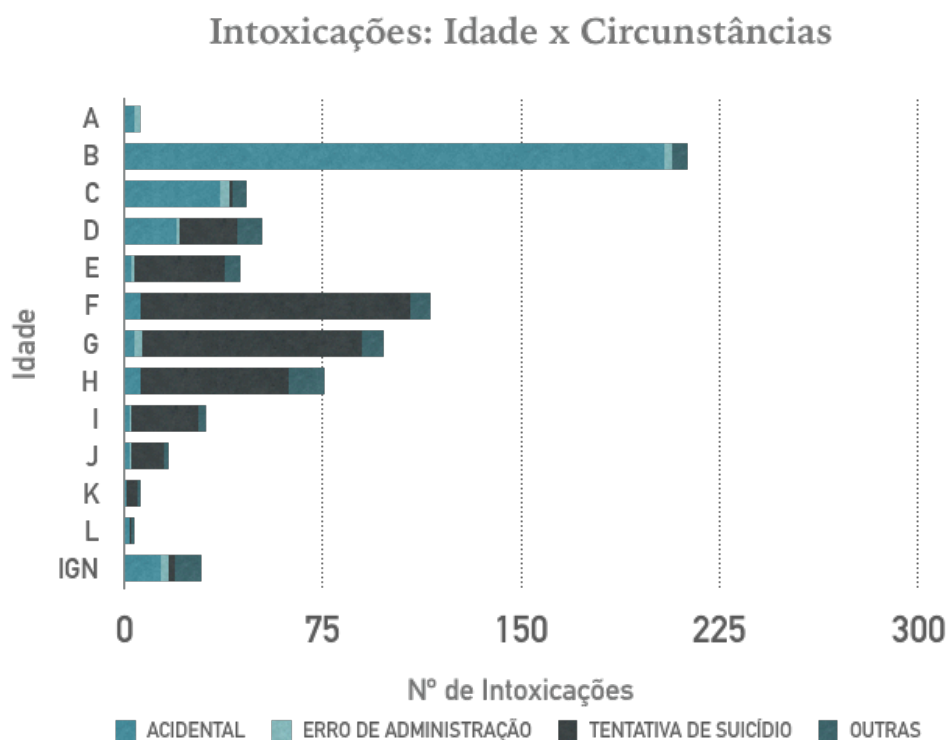


Figura 9 - Em que circunstâncias ocorreram as intoxicações nas diferentes faixas etárias nos casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016. A: <1 ano, B: 1-4 anos, C: 5-9 anos, D: 10-14 anos, E: 15-19 anos, F: 20-29 anos, G: 30-39 anos, H: 40-49 anos, I: 50-59 anos, J: 60-69 anos, K: 70-79 anos, L: 80+ e IGN: idade não identificada.

4.1.6 EVOLUÇÃO DAS INTOXICAÇÕES

A grande maioria das intoxicações evoluiu para a cura ou cura suposta, que ocorre quando os atendentes do CIATox perdem o seguimento do caso. O resultado (Figura 10) não surpreende, considerando a segurança dos benzodiazepínicos e o perfil de intoxicação. Embora estejam presentes na maioria das intoxicações medicamentosas, eles dificilmente têm o óbito como resultado final (OLIVEIRA et al., 2008).

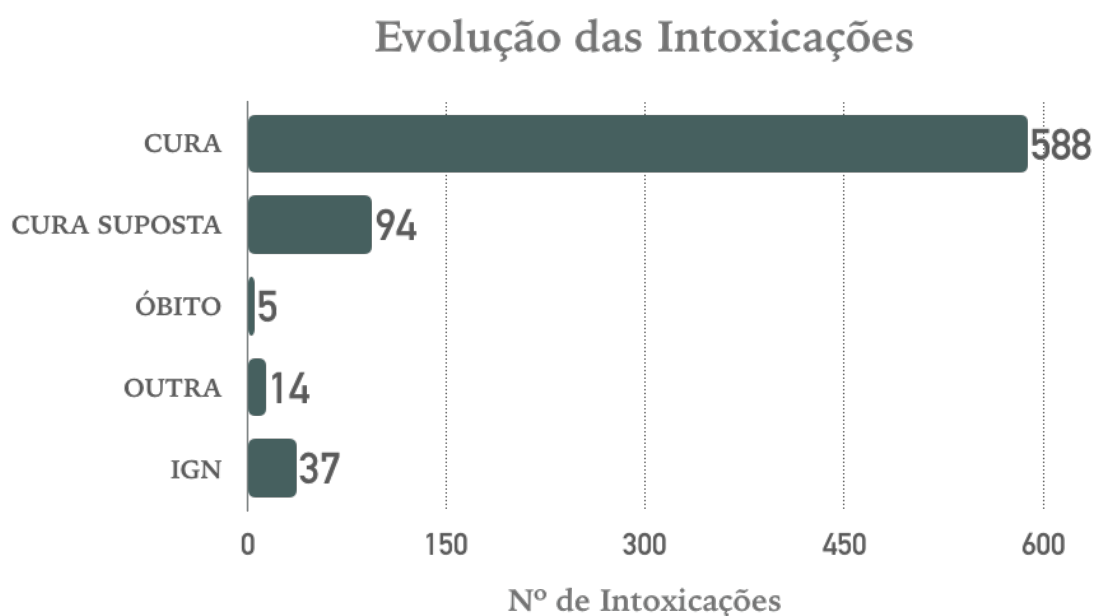


Figura 10 - Evolução das intoxicações por benzodiazepínicos nos casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016.

Estão englobados na categoria “Outra” (Figura 10): casos de evasão, quando o paciente decide por conta própria deixar o sistema de saúde, sem alta do médico e casos definidos no prontuário como “outra”, sem especificação. Em “IGN” estão os casos em que não consta o desfecho no prontuário do atendimento.

4.2 ÓBITOS

Foram registrados 5 óbitos em casos em que houveram intoxicações por BZD, representando apenas 0,68% dos casos. Esse já era um resultado esperado, considerando o perfil de segurança dessas substâncias já abordado anteriormente.

Embora os benzodiazepínicos sejam uma das classes mais envolvidas em mortes por overdose de medicamentos, eles não costumam aparecer sozinhos nestes casos, mas, antes, em associação com opióides, por exemplo, ou com antidepressivos cíclicos (ZOROB, 2018). Um estudo de Jones *et. al.* (2013) nos Estados Unidos mostra que essa classe, nos casos em que aparecem sozinha nas intoxicações, é responsável apenas por 3,7% dos óbitos (JONES; MACK; PAULOZZI, 2013).

4.2.1 CASO 1

Paciente 1, sexo masculino, 37 anos. Foi encontrado 3 horas antes em casa pela família após tentativa de autoextermínio. O parente relatou a ingestão de 10 comprimidos de Bromazepam e 31 comprimidos de Amitriptilina em concentrações desconhecidas. O paciente deu entrada no hospital com rebaixamento de consciência, bradicardia (51 BPM) e hipotensão (80x40 mmHg). O médico optou por realizar uma lavagem gástrica. O CiaTox orientou a administração de carvão ativado em doses seriadas, alcalinização da urina, monitoramento cardíaco e dos sinais vitais, da função renal, da função hepática e dos eletrólitos; além de realização de eletrocardiograma (ECG) e determinação da creatinofosfoquinase (CPK - marcador cardíaco). O médico informou que o paciente apresentou parada cardiorrespiratória (PCR) após a administração de flumazenil. O CiaTox informou que, para esse caso, o uso do flumazenil está contraindicado, uma vez que ele acentua os efeitos anticolinérgicos da amitriptilina e pode causar arritmias. O serviço orientou iniciar o uso de bicarbonato para alcalinização. O paciente veio a óbito devido à PCR.

Os efeitos adversos cardíacos são comuns em casos de intoxicações com os antidepressivos tricíclicos (ADTs) (GELLER et al., 1991) e o CiaTox orientou o médico corretamente ao contraindicar o uso do flumazenil para este caso, tendo em vista que o paciente já deu entrada com sinais de cardiotoxicidade e o antídoto só pioraria os efeitos sobre o coração dele, mesmo assim o médico responsável optou por essa intervenção e o paciente foi a óbito devido a uma parada cardiorrespiratória.

As overdoses que envolvem fármacos dessa classe, como a amitriptilina, ou com outras substâncias estruturalmente similares, como a carbamazepina, está associado a convulsões, toxicidade cardíaca e mortalidade; quando essas superdosagens também envolvem algum BZD, ele exerce um efeito protetivo contra a arritmia cardíaca e as propriedade pró-

convulsivas dessas drogas, diminuindo o risco de ocorrência desses efeitos adversos, ainda que não altere significativamente seus parâmetros farmacocinéticos (GRAM; OVERO; KIRK, 1974; WEINBROUM et al., 1997).

O flumazenil interrompe os efeitos dos benzodiazepínicos, inclusive esses protetivos supracitados, piorando os efeitos cardiotoxicos e aumentando o risco de convulsões por mecanismos que ainda não foram completamente elucidados (HAVERKOS, 1994). Vários estudos mostram a piora desses efeitos quando esse antídoto é administrado nos casos de overdose por ADTs (HAVERKOS; DISALVO; IMHOFF, 1994; LHEUREUX et al., 1992; MORDEL et al., 1992; WEINBROUM et al., 1997).

A interação entre um BZD e um ADT pode ser benéfica, como nos casos em que se utiliza um benzodiazepínico para tratar uma convulsão causada por um antidepressivo tricíclico, e o flumazenil geralmente possui um resultado benéfico quando administrado em intoxicações causadas exclusivamente por BZDs, no entanto, nos casos de intoxicações combinadas (ADT+BZD), o uso desse antídoto é contraindicado por oferecer mais riscos do que benefícios.

4.2.2 CASO 2

Paciente 2, sexo feminino, 64 anos. Apresentava histórico de hipertensão, diabetes e obesidade mórbida. Na noite anterior, em tentativa de autoextermínio, ingeriu uma caixa de Atenolol e uma caixa de Lexotan® (bromazepam), a quantidade e a concentração dos medicamentos são desconhecidas. No momento da entrada no pronto-socorro, apresentou-se consciente (Glasgow 14), orientada e pouco sonolenta. Pressão arterial de 150x80 mmHg e saturando 89-90% sob oxigenoterapia com máscara. Devido ao tempo decorrido desde a ingestão dos medicamentos, o CiaTox não orientou nenhuma medida de descontaminação, apenas observação clínica e monitoramento dos sinais vitais, realização de ECG, acompanhamento dos eletrólitos e das funções hepática e renal, além de tratamento sintomático para outras intercorrências. Na primeira evolução, um parente da paciente informa que ela permaneceu em observação até o dia posterior. A paciente apresentou dificuldade de respiração devido ao peso. Apesar de estar ativa e responsiva, a dificuldade de respiração persistiu e a máscara de oxigênio foi trocada por cateter nasal, além de ter iniciado o uso de sonda vesical de demora. Em posterior evolução, o médico informa que a paciente está entubada e em sedação, sem uso de drogas vasoativas. O médico solicitou parecer da neurologia. A paciente foi a óbito quase 5 dias após a internação.

Devido ao tempo transcorrido desde a intoxicação até o óbito da paciente, não se atribuiu essa fatalidade à intoxicação medicamentosa.

A ação bronco constritora do atenolol pode ter contribuído para a dificuldade respiratória. Os benzodiazepínicos podem acentuar os efeitos hipotensivos do atenolol (PACHER; KECSKEMETI, 2004), mas a paciente chegou no serviço de saúde hipertensiva e não parece haver nenhuma interação mais importante entre o bromazepam e o atenolol e como

registrado pelo CIATox, mesmo com a intoxicação registrada, os medicamentos não parecem ter sido a causa do óbito dessa paciente.

4.2.3 CASO 3

Paciente 3, sexo masculino, idade desconhecida. O paciente deu entrada na unidade de queimados após ingerir uma quantidade desconhecida de benzodiazepínicos (não especificado) e de etanol; e atear fogo na própria casa e no próprio corpo. Ele apresenta uma hipoglicemia grave, abaixo de 30 mg/dL, de difícil controle. O CIATox informa que nem o medicamento nem a fumaça inalada são capazes de causar a hipoglicemia relatada. Após infusão de soro glicosado o paciente fica euglicêmico. No entanto, mesmo com os tratamentos de suporte, o paciente permanece irresponsivo, com pupilas mióticas e não fotorreagentes. O paciente teve então morte encefálica declarada.

O CIATox registrou o desfecho como “óbito por outra causa”, atribuindo a fatalidade às queimaduras no corpo.

Estudos mostram que as queimaduras são uma grave lesão, com alto índice de morbidade e mortalidade, e que geram uma grande resposta hipermetabólica, que requer glicose como fonte de energia; portanto, parece provável que a hipoglicemia seja mais pronunciada e mais perigosa em pacientes com queimaduras, simplesmente devido à maior necessidade de glicose (JESCHKE, 2013; JESCHKE et al., 2014).

E, embora o óbito tenha sido atribuído às queimaduras no corpo do paciente, a interação dos benzodiazepínicos com o álcool é maléfica e deve ser evitada, considerando-se que ele, assim como os BZDs, também é um depressor do sistema nervoso central, inclusive atuando sobre o mesmo receptor (GABAA) e potencializando a ação de GABA de maneira menor e menos consistente que os benzodiazepínicos (WONG et al., 2008).

4.2.4 CASO 4

Paciente 4, sexo feminino, 76 anos, institucionalizada. Possuía histórico de hipertensão, paralisia cerebral após acidente vascular encefálico (AVE) e utiliza sonda nasoenteral (SNE). Há 60 minutos, ingeriu 150 gotas de Clonazepam (2,5 mg/mL) acidentalmente. Mesmo com a sequela do AVE, o médico detecta rebaixamento do nível de consciência com resposta a estímulos. Apresenta sinais vitais estáveis, exceto pela saturação de oxigênio em 88%. As pupilas estavam isocóricas e fotorreagentes. A paciente não teve nenhum episódio de êmese.

O CIATox não indicou a lavagem gástrica, uma vez que a paciente apresentava risco de broncoaspiração. Foi orientado a administração de dose única de carvão ativado, observação clínica por, pelo menos, 12 horas, com monitoramento dos sinais vitais e exames de gasometria, glicemia e ECG. Ademais, considerar oxigenoterapia.

O carvão ativado foi administrado, porém a paciente apresentou refluxo e foi realizada a aspiração do conteúdo. Após constatar-se a broncoaspiração, inicia-se a terapia com antibióticos para diminuir o risco do desenvolvimento de pneumonia. Nos próximos dias o quadro da paciente piorou, até que ela sofre uma parada cardiorrespiratória e não resiste. O CIATox registra o caso como “óbito após broncoaspiração de carvão ativado”.

O uso do carvão ativado como agente de descontaminação é, em geral, muito eficaz, mas ele é contraindicado nos casos em que há risco de aspiração, como ocorreu com a paciente, essa intervenção também é discutida mais à frente no trabalho (4.3.2 Carvão ativado).

Após a broncoaspiração e mesmo com a antibioticoterapia, a paciente parece ter desenvolvido pneumonia. Um estudo de Liisanantti et al. (2013) sobre pneumonia aspirativa após intoxicações mostra o maior risco de desenvolvimento desse quadro nos casos em que se

faz a lavagem gástrica ou a administração de carvão ativado em pacientes com rebaixamento de consciência ou já inconscientes e que não estão intubados (LIISANANTTI et al., 2003). Para evitar o aparecimento da pneumonia nesses pacientes, é necessário proteger suas vias aéreas antes, entubando-os.

4.2.5 CASO 5

Paciente 5, sexo masculino, 26 anos, obeso mórbido. Em tentativa de autoextermínio, ingeriu aproximadamente 20 comprimidos de Clonazepam e 10 comprimidos de Carbamazepina. Ele deu entrada com nível de consciência rebaixado (Glasgow 7) e secreto. O CiaTox orienta monitorização cardíaca, respiratória e térmica e administração de carvão ativado em múltiplas doses, com uso de catártico, se necessário. O uso de flumazenil está contraindicado por redução do limiar convulsivo. O paciente foi submetido a uma intubação oro traqueal. Ele se encontrava febril (38,3°C), taquicárdico (133 BPM) e hipertenso (131x79 mmHg), fazendo uso de carvão ativado. Paciente em ventilação mecânica, febre resistente, suspeita de pneumonia aspirativa em tratamento com antibióticos. Após quase 20 dias de internação e em grave estado geral, o paciente não resiste e vem a óbito.

Devido a intoxicação combinada de BZD e carbamazepina, a contraindicação do antídoto flumazenil se encaixa nos mesmos motivos do primeiro caso discutido (4.2.1 Caso 1). No entanto, a causa da morte parece ter sido devido à pneumonia aspirativa, como no caso 4 acima (4.2.4 Caso 4), não sendo diretamente causada pela intoxicação com o benzodiazepínico.

4.3 TRATAMENTOS

Os tratamentos empregados foram classificados em: medidas de “descontaminação”, que incluem a administração de carvão ativado em dose única ou em doses seriadas, de catárticos ou ainda a lavagem gástrica; e em “outras terapias”, na qual foram incluídas todas as outras medidas.

A lavagem gástrica foi feita em 254 casos e o carvão ativado em dose única ou em múltiplas doses foi administrado em 157 casos, em ambos casos o desfecho principal foi a cura, muito embora as duas intervenções tenham sido feitas em 3 dos 5 casos de óbito registrados.

Em comparação com os dados de “terapia em casos de exposição humana” do 34º relatório anual da AAPCC, a lavagem gástrica é muito menos empregada do que o carvão ativado, seja em dose única (SDCA) ou em múltiplas doses (MDCA). Os catárticos são pouco empregados, mas mais utilizados do que o MDCA. (AAPCC, 2017)

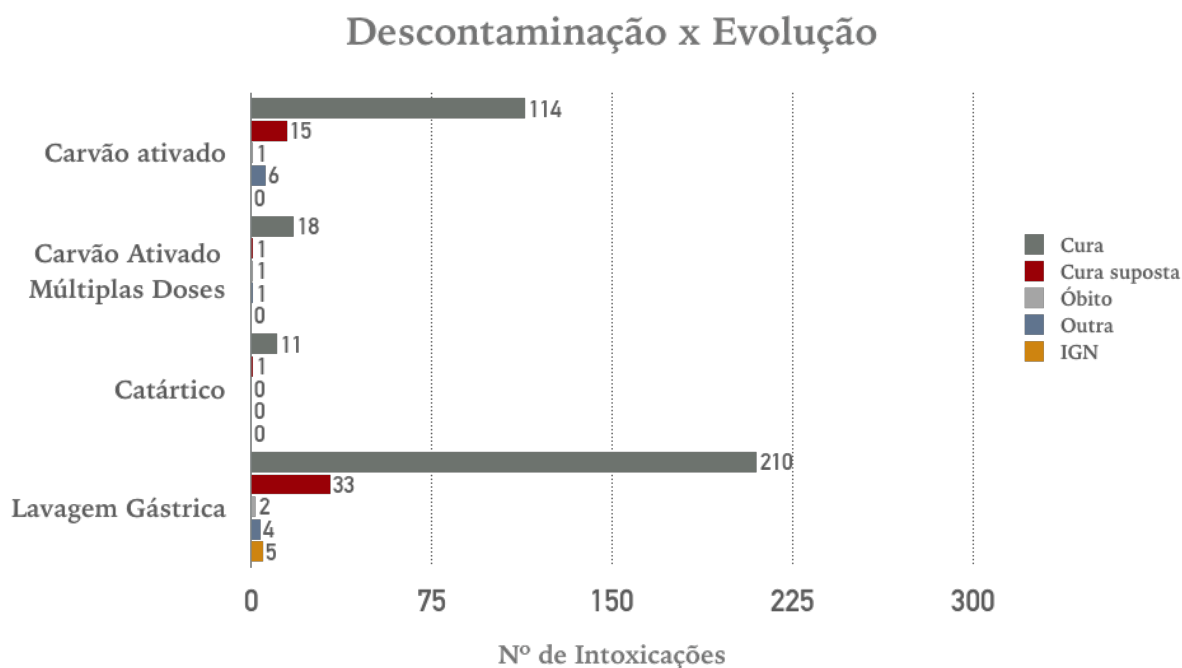


Figura 11 - Desfecho das intoxicações para cada medida de descontaminação que foi utilizada nos casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016.

Outras medidas de descontaminação também foram empregadas, mas não foram vistas durante esse estudo; como substâncias eméticas, ar fresco, limpeza (para intoxicações externas), xarope de ipeca, dentre outros.

Em “outras terapias” está o antídoto flumazenil; a hidratação intravenosa; a observação clínica, que, por se tratar de um medicamento seguro e dependendo do tempo decorrido desde a intoxicação, por vezes é o suficiente; a intubação e a administração de oxigênio para os pacientes que apresentam maior depressão do Sistema Nervoso Central; a sedação, para pacientes que chegam a unidade de saúde muito agitados; o tratamento de suporte, que é toda intervenção realizada para garantir a vida do paciente; o tratamento sintomático e outros, que incluem intervenções particulares de cada caso.

As Figuras 11 acima e 12 abaixo mostram, para cada intervenção, quais foram os desfechos.

Em muitos casos, a conduta é apenas a observação clínica, que foi indicada em 319 dos casos registrados, e a administração de soro, realizada em 54 casos, com quase todos evoluindo para a cura. O flumazenil geralmente é a intervenção para os casos em que os pacientes dão entrada com rebaixamento de consciência importante e quando a intoxicação é exclusivamente por benzodiazepínicos, durante o período desse estudo, ele foi administrado 48 vezes, inclusive em um caso de óbito.

Outras terapias x Evolução

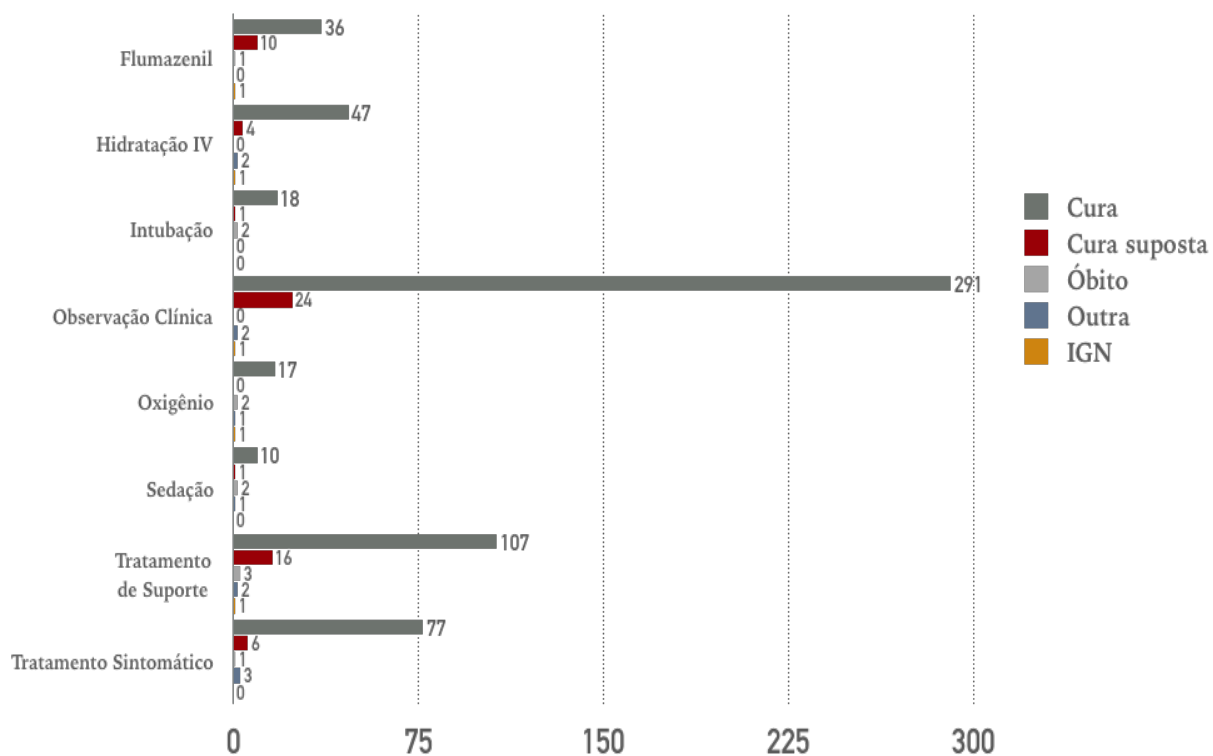


Figura 12 - Desfecho das intoxicações segundo as intervenções que foram utilizadas nos casos de intoxicação registrados no CIATox-DF entre os anos 2011 e 2016.

4.3.1 LAVAGEM GÁSTRICA

No período de 2011 a 2016 a lavagem gástrica foi o método de descontaminação mais utilizado nos casos de intoxicação. Como a Figura 11 acima demonstra, o principal desfecho quando essa intervenção foi realizada foi a cura e a cura suposta, mas é importante ressaltar que ela também foi a conduta em 2 dos 5 casos de óbito registrados neste período.

Nos casos estudados, pode-se ver que esse tipo de descontaminação é o primeiro a ser considerado e realizado, mesmo quando já se passaram várias horas desde a ingestão do medicamento e ele já foi absorvido, tornando o procedimento desnecessário.

A lavagem gástrica consiste na administração de fluidos no estômago por meio de tubo de grande calibre e, em seguida, na sua retirada junto com o conteúdo gástrico, afim de se evitar que substâncias tóxicas ingeridas atinjam o intestino delgado, que é o local de maior absorção do trato digestório (LEIDENZ; LUCCIOLA, 2012).

O tempo hábil para sua realização é logo em seguida a ingestão do tóxico até, no máximo, uma hora depois (JONES; VOLANS, 1999). É necessário levar isso em consideração, uma vez que é um procedimento que envolve riscos, como a aspiração do conteúdo gástrico, laringoespasmos e distensão estomacal; é contraindicado para pacientes com depressão do Sistema Nervoso Central e nem sempre o risco benefício é positivo.

Em um estudo prospectivo de Kulig et al. (1985) envolvendo 592 casos de autointoxicação, concluíram que técnicas de esvaziamento gástrico na abordagem inicial da superdosagem medicamentosa são geralmente desprovidas de benefício quando realizadas após uma hora.

Diversas vezes a lavagem antes é realizada antes de se administrar o carvão ativado no paciente, mas estudos de Lapatto-Reiniluoto et al. (1999) com diazepam e outros fármacos mostram que essa conduta não modifica o resultado clínico final, sendo dispensável.

Para a *American Academy of Clinical Toxicology* (Academia Americana de toxicologia Clínica - AACT, sigla em inglês) e para *European Association of Poison Centers and Clinical Toxicology* (Associação Europeia de Centros de Intoxicação e Toxicologia Clínica – EAPCCT, sigla em inglês), a lavagem gástrica não deve ser usada rotineiramente no tratamento do paciente intoxicado.

Segundo Leidenz et al. (2012), é um tipo de intervenção que tende a ser cada vez menos encorajada e indicada, restringindo-se, principalmente, a casos de ingestão maciça de substâncias com grande toxicidade e com cerca de até uma hora transcorrida da ingestão, desde que em local adequado, com profissionais capacitados e em casos em que o benefício é maior do que o risco para o paciente.

4.3.2 CARVÃO ATIVADO

No período do estudo em questão, o carvão ativado (CA) também foi extensivamente utilizado devido a sua eficácia em intoxicações por diversas substâncias. Embora muito indicado, o carvão ativado encontrava-se em falta em diversas unidades de saúde, cabendo ao paciente e/ou seus acompanhantes providenciá-lo; ou ao médico optar por uma intervenção diferente.

O carvão ativado constitui a base da descontaminação gástrica e é eficaz na maioria das intoxicações orais quando administrado isoladamente ou após o esvaziamento gástrico. Ele é inerte e permanece dentro do trato gastrointestinal, oferecendo uma grande área de superfície para adsorção de substâncias tóxicas ingeridas. Além disso, o carvão ativado pode diminuir a absorção de drogas que são submetidas à circulação entero gástrica ou êntero-hepática (LARSEN; CUMMINGS, 1998).

É um medicamento barato, fácil de usar e praticamente sem contraindicações. A dose usual é de 1 g/kg, por via oral, em suspensão aquosa. Seu aspecto desagradável pode dificultar o uso. A eficácia diminui com o tempo, sendo que os melhores resultados são observados na primeira hora após ingestão do tóxico (SCHVARTSMAN; SCHVARTSMAN, 1999). Não há estudos que comprovem que a administração do carvão ativado melhore o desfecho da intoxicação (AACT; EAPCCT, 1997).

Ele pode ser administrado em dose única ou, em alguns casos, em múltiplas doses, para otimizar a eliminação do agente tóxico, principalmente de drogas de meia-vida longa, de baixo volume de distribuição e de baixa ligação a proteínas plasmáticas (EDDLESTON et al., 2008). O mecanismo tardio do carvão ativado é desconhecido, mas, provavelmente, está relacionado com a interrupção do ciclo êntero-hepático ou entero-entérico; ou promovendo a difusão passiva das drogas da circulação para a luz intestinal (CHYKA et al., 1995).

O modo de administração é de 1 a 2 g/kg de peso na primeira dose e 0,5 g/kg de peso nas subsequentes, em intervalos de uma a quatro horas baseados na dose ou forma de dosagem (FONSECA PIRES; FONSECA PIRES; FEDER, 1999). Deve ser fornecido um laxante com a primeira dose, porém esse não deve ser repetido nas demais pelo risco de um desequilíbrio hidroeletrolítico (LARSEN; CUMMINGS, 1998).

O seu uso está contraindicado em pacientes com risco de aspiração, em intoxicação por substâncias cáusticas, pois é ineficaz e pode se depositar nas áreas lesadas por essas substâncias; e pacientes com obstrução intestinal.

4.3.3 CATÁRTICOS

Os catárticos foram administrados principalmente associados ao carvão ativado em múltiplas doses, uma vez que, segundo Schvartsman e Schvartsman (1999), não há razão para usar isoladamente um catártico no tratamento do paciente intoxicado e sua administração não é recomendada como um método de descontaminação digestiva. Não há estudos clínicos demonstrando sua capacidade, com ou sem carvão ativado, para reduzir a biodisponibilidade do tóxico ou para melhorar a evolução do paciente. Sua utilização pode ser justificada para contrabalançar os efeitos obstipantes do carvão ativado.

4.3.4 FLUMAZENIL

O flumazenil foi utilizado em pouco mais de 6% dos casos, principalmente nas vezes em que os pacientes deram entrada no serviço de saúde com rebaixamento da consciência. Por ser reconhecido com o antídoto para overdose de benzodiazepínicos, alguns médicos optaram por administrá-lo, mesmo em casos nos quais o seu uso era contraindicado, como ocorreu no caso de óbito 4.2.1 descrito anteriormente.

Ele é um antagonista do receptor benzodiazepínicos específico. O flumazenil se liga com alta afinidade a locais específicos sobre o receptor GABA_A, antagonizando competitivamente ligação e os efeitos alostéricos dos BZDs e de outros ligantes. Ele antagoniza tanto efeitos eletrofisiológicos quanto comportamentais dos agonistas e agonistas inversos dos benzodiazepínicos (MIHIC; ANDRON, 2012).

Suas principais indicações são para o tratamento das suspeitas overdose por benzodiazepínicos e para a reversão dos efeitos sedativos produzidos por BZDs quando são administrados durante anestesia geral ou outros procedimentos médicos (HOFFMAN; WARREN, 1993).

Ele é administrado por via intravenosa, em doses seriadas dadas durante 1 a 3 minutos, totalizando 1 mg, para doses terapêuticas; para suspeitas de overdose, a dose de antídoto pode chegar a 5 mg e deve ser aplicada entre 2 e 20 minutos (MIHIC; ANDRON, 2012). A duração dos seus efeitos é de apenas 30 a 60 minutos em geral, devido a essa curta duração, a sedação pode reaparecer dentro de uma ou duas horas após a sua administração, por isso ele pode requerer doses suplementares para se manter o nível de consciência desejada no paciente (BROGDEN; GOA, 1991; HOFFMAN; WARREN, 1993).

Em intoxicações que envolvam antidepressivos tricíclicos e tetracíclicos, o flumazenil é altamente contraindicado, uma vez que pode acentuar seus efeitos anticolinérgicos e aumentar o risco de convulsões (SPIVEY, 1992).

5. CONCLUSÕES

Esse estudo teve por objetivo levantar dados e traçar um perfil epidemiológico das intoxicações por benzodiazepínicos registradas no CiaTox/DF nos períodos entre 2011 e 2016.

Dentre os 5.914 casos registrados, envolvendo 6.056 medicamentos, os benzodiazepínicos se destacam claramente, sendo responsáveis, sozinhos, por 12,18% do total de intoxicações no período desse estudo.

Dentro da classe, 12 benzodiazepínicos diferentes foram identificados, sendo o mais prevalente o Clonazepam, com 500 ocorrências (67,8%), seguido pelo diazepam com apenas 92 ocorrências (12,5%).

As mulheres (61,2%) apareceram mais vezes nas intoxicações do que os homens (34,5%) e as crianças entre 1 e 4 anos (faixa etária B) foram as mais acometidas, representando 28,86% do total, seguidas das faixas etárias F (20-29 anos, 15,71%) e G (30-39 anos, 13,41%).

As principais circunstâncias em que as intoxicações ocorreram foram em tentativas de suicídio (46,3%), seguidas de acidentes (41,2%).

Quando se cruzam os dados de sexo com idade e circunstância, pode-se notar que as crianças foram mais prevalentes em casos acidentais (67,1%) e mais meninos (51,9%) foram intoxicados do que meninas (48,1%), e que os adultos das faixas etárias F (29,8%) e G (24,27%) estão mais presentes na tentativa de suicídio, principalmente as mulheres (74,5% e 73,5% nas faixas F e G, respectivamente).

A grande maioria dos casos evoluiu para a cura ou cura suposta (79,67% e 12,74%, respectivamente), sendo registrados apenas 5 óbitos, um resultado dentro do esperado, devido à segurança dos benzodiazepínicos.

Dos casos de óbitos, o primeiro foi um caso de iatrogenia médica, no qual o médico administrou o antídoto mesmo sendo contraindicado. Os dois últimos casos provavelmente ocorreram em decorrência de complicações inerentes ao tratamento, que levaram a um problema secundário mais grave, a pneumonia aspirativa. E o segundo e terceiro casos não foram diretamente causados pelos medicamentos.

Esse caso de óbito por iatrogenia médica, evitável, mostra a importância de os profissionais de saúde conhecerem esse serviço prestado pelos CIATox's e a importância de busca-lo mesmo em casos em que a solução parece óbvia. Além disso, mostra a importância do estudo da toxicologia médica durante a formação desses profissionais e da educação médica continuada, além do estímulo às parcerias multiprofissionais que vão acrescentar à equipe em benefício dos pacientes.

Quanto aos tratamentos, a lavagem gástrica e o carvão ativado ainda são muito utilizados, mesmo em casos em que já não possuem eficácia, estando presentes em 3 dos 5 casos de óbitos registrados. A existência de um antídoto, o flumazenil, não quer dizer que ele está indicado para qualquer intoxicação por BZD, devendo ser avaliado, caso a caso, seu risco contra o seu benefício.

Há uma tendência crescente a medicalização da sociedade e esse trabalho mostra como a classe dos benzodiazepínicos é prevalente das intoxicações medicamentosas, que são um problema de saúde pública não só no local em que esse estudo foi realizado, mas no mundo inteiro.

Sem dúvidas, são necessárias políticas de saúde pública que promovam não só o uso racional dos BZDs, mais uma prescrição mais consciente por parte dos médicos, já que esses medicamentos são amplamente prescritos desde que foram lançados no mercado.

Com as informações desse estudo, novas estratégias de farmacovigilância poderão ser traçadas, além de políticas públicas e medidas de vigilância sanitárias para que esse número de intoxicações por benzodiazepínicos seja reduzido no Distrito Federal.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALMEIDA, M.; LIMA, I. Barbitúricos e Benzodiazepínicos. In: OGA, S.; CAMARGO, M. M.; BATISTUZZO, J. A. (Eds.). **Fundamentos de Toxicologia**. 3ª Ed ed. São Paulo: Atheneu Editora São Paulo, 2008. p. 381.

AMARAL, D.; HERNANDEZ, E. M.; BARCIA, S. A. Intoxicação por Medicamentos. In: OGA, S.; CAMARGO, M.; BATISTUZZO, J. (Eds.). **Fundamentos de Toxicologia**. 3ª Ed ed. São Paulo: Atheneu Editora São Paulo, 2008. p. 521–23.

ATAK, J. R. Anxiolytic compounds acting at the GABA(A) receptor benzodiazepine binding site. **Current drug targets. CNS and neurological disorders**, [s. l.], v. 2, n. 4, p. 213–32, 2003. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12871032>>

AUTHIER, N. et al. Benzodiazepine dependence: Focus on withdrawal syndrome. **Annales Pharmaceutiques Francaises**, [s. l.], v. 67, n. 6, p. 408–413, 2009.

AZEVEDO, A.; ARAÚJO, A.; FERREIRA, M.A. Consumo de ansiolíticos benzodiazepínicos: uma correlação entre dados do SNGPC e indicadores sociodemográficos nas capitais brasileiras. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 83–90, 2016.

Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232016000100083&lng=pt&tlng=pt>

BACHHUBER, M. A. et al. Increasing benzodiazepine prescriptions and overdose mortality in the United States, 1996-2013. **American Journal of Public Health**, [s. l.], v. 106, n. 4, p. 686–688, 2016.

BERTASSO-BORGES, M. S. et al. Eventos toxicológicos relacionados a medicamentos registrados no CEATOX de São José do Rio Preto, no ano de 2008. **Arq Ciênc Saúde**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 35–41, 2010.

Disponível em: <http://www.cienciasdasaude.famerp.br/racs_ol/vol-17-1/IDL5_jan-

mar_2010.pdf>

BERNARDES, S. S.; TURINI, C. A.; MATSUO, T. Perfil das tentativas de suicídio por sobredose intencional de medicamentos atendidas por um Centro de Controle de Intoxicações do Paraná, Brasil. **Cadernos de saúde pública / Ministério da Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública**, [s. l.], v. 26, n. 7, p. 1366–1372, 2010.

BITENCOURT, N. et al. **Intoxicações Medicamentosas Registradas Pelo Centro de Informações Toxicológicas de Goiás**. 2011. [s. l.], 2011.

BRASIL, Ministério da Saúde, Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998. **Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial**.

Disponível

<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt0344_12_05_1998_rep.html>

Acesso em: fev., 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde, Portaria GM/MS nº 1678, de 06 de outubro de 2015. **Institui os Centros de Informação e Assistência Toxicológica (CIATox) como estabelecimentos de saúde integrantes da Linha de Cuidado ao Trauma, da Rede de Atenção às Urgências e Emergências no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS**. Disponível em:

<http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2015/prt1678_02_10_2015.html>

Acesso em: fev., 2018.

BRASIL, Ministério da Saúde, Portaria GM/MS nº 104, de 25 de janeiro de 2011. **Define as terminologias adotadas em legislação nacional, conforme o disposto no Regulamento Sanitário Internacional 2005 (RSI 2005), a relação de doenças, agravos e eventos em saúde pública de notificação compulsória em todo o território nacional e estabelece fluxo, critérios, responsabilidades e atribuições aos profissionais e serviços de saúde**.

BRASIL, Presidência da República, Lei Complementar nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973.

Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras Providências.

Acesso em: jun., 2018

BROGDEN, R. N.; GOA, K. L. Flumazenil: A Reappraisal of its Pharmacological Properties and Therapeutic Efficacy as a Benzodiazepine Antagonist. **Drugs**, [s. l.], v. 42, n. 6, p. 1061–1089, 1991.

BUCARETCHI, F.; BARACAT, E. C. E. Exposições tóxicas agudas em crianças: um panorama. **Jornal de Pediatria**, [s. l.], v. 81, n. 5, p. s212–s222, 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S002175572005000700012&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>

CALCATERRA, N. E.; BARROW, J. C. Classics in chemical neuroscience: Diazepam (valium). **ACS Chemical Neuroscience**, [s. l.], v. 5, n. 4, p. 253–260, 2014.

CARLINI, E. A. et al. Drogas psicotrópicas - o que são e como agem. **Revista IMESC**, [s. l.], n. 3, p. 9–35, 2001. Disponível em: <[http://www.imesc.sp.gov.br/pdf/artigo 1 - DROGAS PSICOTRÓPICAS O QUE SÃO E COMO AGEM.pdf](http://www.imesc.sp.gov.br/pdf/artigo%201%20-%20DROGAS%20PSICOTROPICAS%20O%20QUE%20SAO%20E%20COMO%20AGEM.pdf)>

CAVALCANTE, A.; AMADO, B.; NETO, A. Comparação entre internações ocorridas por intoxicação em hospitais de Maringá e região x perícia necroscópica. **Pediatria**, São Paulo, v. 22, n. 4, p. 295–301, 2000.

CESAR, C. L. G. et al. Uso da Classificação Internacional de Doenças em inquéritos de saúde. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [s. l.], v. 4, n. 2, p. 120–129, 2001. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2001000200007&lng=en&nrm=iso&tlng=pt>

CHYKA, P. A. et al. Correlation of Drug Pharmacokinetics and Effectiveness of Multiple-

Dose Activated Charcoal Therapy. **Annals of Emergency Medicine**, [s. l.], v. 25, n. 3, p. 356–362, 1995.

DI NUBILA, H. B. V.; BUCHALLA, C. M. O papel das Classificações da OMS - CID e CIF nas definições de deficiência e incapacidade. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [s. l.], v. 11, n. 2, p. 324–335, 2008. Disponível em:

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1415-790X2008000200014&lng=pt&tlng=pt>

EDDLESTON, M. et al. Multiple-dose activated charcoal in acute self-poisoning: a randomised controlled trial. **The Lancet**, [s. l.], v. 371, n. 9612, p. 579–587, 2008.

FÉLIX, T. A. et al. Risk Factors for Suicide Attempt: Literature Review. **Revista Contexto & Saúde**, [s. l.], v. 16, n. 31, p. 173–185, 2016.

FERREIRA JUNIOR, Avimar. O comportamento suicida no Brasil e no mundo. **Revista Brasileira de Psicologia**, [s. l.], v. 2, n. 1, p. 15–28, 2015. Disponível em:

<<http://wp.me/a4hcfF-N4>>

FONSECA PIRES, M. P.; FONSECA PIRES, C. E.; FEDER, D. Initial management of the poisoned patient | Abordagem ao paciente intoxicado. **Revista Brasileira de Medicina**, [s. l.], v. 56, n. 9, p. 861–876, 1999.

GANDOLFI, E. Eventos toxicológicos relacionados a medicamentos no Estado de São Paulo Drug-related toxic events in the state of São Paulo, Brazil. [s. l.], v. 40, n. 6, p. 1056–1064, 2006.

GELLER, E. et al. Risks and Benefits of Therapy with Flumazenil (Anezate®) in Mixed Drug Intoxications. **Eur Neurol**, [s. l.], v. 31, n. 1, p. 241–250, 1991.

GRAM, L. F.; OVERO, K. F.; KIRK, L. Influence of neuroleptics and benzodiazepines on metabolism of tricyclic antidepressants in man. **American Journal of Psychiatry**, [s. l.], v.

131, n. 8, p. 863–866, 1974.

HAVERKOS, G. P.; DISALVO, R. P.; IMHOFF, T. E. Fatal seizures after flumazenil administration in a patient with mixed overdose. **Annals of Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 28, n. 12, p. 1347–1349, 1994.

GAUDREAUULT, P. et al. Benzodiazepine poisoning. Clinical and pharmacological considerations and treatment. **Drug safety**, [s. l.], v. 6, n. 4, p. 247–65, 1991. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1888441>>

HOFFMAN, E. J.; WARREN, E. W. Flumazenil: a benzodiazepine antagonist. **Clinical pharmacy**, [s. l.], v. 12, n. 9, p. 641-56-701, 1993. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8306565>>

JESCHKE, Marc G. Clinical review: Glucose control in severely burned patients - current best practice. **Critical Care**, [s. l.], v. 17, n. 4, p. 232, 2013. Disponível em: <<http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc12678>>

JESCHKE, Marc G. et al. Hypoglycemia Is Associated With Increased Postburn Morbidity and Mortality in Pediatric Patients*. **Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 42, n. 5, p. 1221–1231, 2014. Disponível em: <<https://insights.ovid.com/crossref?an=00003246-201405000-00024>>

JONES, C. M.; MACK, K. A.; PAULOZZI, L. J. Pharmaceutical Overdose Deaths, United States, 2010. **JAMA**, [s. l.], v. 309, n. 7, p. 657, 2013. Disponível em: <<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2013.272>>

JONES, A. L.; VOLANS, G. Clinical review. **British Medical Journal**, [s. l.], v. 319, n. November, p. 1414–17, 1999.

KANG M.; GHASSEMZADEH S., Toxicity, Benzodiazepine. **NCBI Bookshelf**. 2018

KLINGER, Elisa et al. Intoxicação exógena por medicamentos na população jovem do Rio Grande do Sul. [s. l.], 2016.

KOCH-WESER, Jan; BROWNE, Thomas R. Clonazepam. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 299, n. 15, p. 812–816, 1978. Disponível em:

<<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM197810122991505>>

LARSEN, L. C.; CUMMINGS, D. M. Oral poisonings: guidelines for initial evaluation and treatment. **American family physician**, [s. l.], v. 57, n. 1, p. 85–92, 1998. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9447216>>

LEIDENZ, F. A. B.; LUCCIOLA, G. R. Lavagem gástrica realmente efetiva? [s. l.], v. 22, n. Supl 8, p. 37–39, 2012.

LHEUREUX, P. et al. Flumazenil in mixed benzodiazepine/tricyclic antidepressant overdose: A placebo-controlled study in the dog. **American Journal of Emergency Medicine**, [s. l.], v. 10, n. 3, p. 184–188, 1992.

LIISANANTTI, J. et al. Aspiration pneumonia following severe self-poisoning.

Resuscitation, [s. l.], v. 56, n. 1, p. 49–53, 2003.

LIN, Song et al. Clonazepam add-on therapy for refractory epilepsy in adults and children.

Cochrane Database of Systematic Reviews, [s. l.], n. 5, 2018.

LOVISI, G. et al. Análise epidemiológica do suicídio no Brasil entre 1980 e 2006

Epidemiological analysis of suicide in Brazil from 1980 to 2006. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s. l.], v. 31, n. Supl ii, p. 86–94, 2009.

MANDELLI, M.; TOGNONI, G.; GARATTINI, S. Clinical pharmacokinetics of diazepam.

Clinical pharmacokinetics, [s. l.], v. 3, n. 1, p. 72–91, 1978. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/346285>>

MENDONÇA, R.; MARINHO, J. Discussão sobre intoxicações por medicamentos e agrotóxicos no Brasil de 1999 a 2002. **Revista Eletrônica de Farmácia**, [s. l.], v. 2, n. 2, p. 45–63, 2005.

MIHIC, S. J.; ANDRON, R. H. Hipnóticos e sedativos. In: **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12^a ed. Porto Alegre: AMGH, 2012. p. 458–68.

MOTA, D. M. et al. Perfil da mortalidade por intoxicação com medicamentos no Brasil, 1996-2005: retrato de uma década. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 61–70, 2012.

Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232012000100009&lng=pt&tlng=pt>

MORDEL, A. et al. Seizures after flumazenil administration in a case of combined benzodiazepine and tricyclic antidepressant overdose. **Critical Care Medicine**, [s. l.], v. 20, n. 12, p. 1733–1734, 1992.

NELSON, L. et al. Antidotes in depth: Flumazenil. In: **Goldfrank's toxicologic emergencies**. 8th. ed. New York: McGraw-Hill, 2006. p. 1112–7.

OLIVEIRA, J. C. De et al. Intoxicações Por Medicamentos Registradas Na Região Da Comcam-Pr Em 2007 E 2008 Intoxication By Medicines Reported Within the Jurisdiction of the Munic- Ipal Communities of Campo Mourão (Comcam) Region Pr Brazil During 2007 and 2008. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, [s. l.], v. 44, n. 4, p. 601–612, 2008.

PACHER, P.; KECSKEMETI, V. Cardiovascular side effects of new antidepressants and antipsychotics: new drugs, old concerns? **Current pharmaceutical design**, [s. l.], v. 10, n. 20, p. 2463–75, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15320756>>

PINHEIRO, Helena Carmen Guerra; PEPE, Vera Lúcia Edais. Reações adversas a medicamentos: conhecimento e atitudes dos profissionais de saúde em um hospital-sentinel de ensino do Ceará-Brasil, 2008. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s. l.], v. 20, n. 1, p. 57–64, 2011.

Disponível em:

<http://scielo.iec.pa.gov.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S167949742011000100007&lng=en&nrm=iso&tlng=en>

REY, E.; TRÉLUYER, J. M.; PONS, G. Pharmacokinetic optimization of benzodiazepine therapy for acute seizures. Focus on delivery routes. **Clinical pharmacokinetics**, [s. l.], v. 36, n. 6, p. 409–24, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10427466>>

RISS, J. et al. Benzodiazepines in epilepsy: Pharmacology and pharmacokinetics. **Acta Neurologica Scandinavica**, [s. l.], v. 118, n. 2, p. 69–86, 2008.

SANTOS, S. A.; LEGAY, L. F.; LOVISI, G. M. Substâncias tóxicas e tentativas e suicídios : considerações sobre acesso e medidas restritivas. **Cadernos de Saúde Coletiva**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 53–61, 2013.

SCHVARTSMAN, C.; SCHVARTSMAN, S. Intoxicações exógenas agudas. **J Pediatr (Rio J)**, [s. l.], v. 75, p. S244–S250, 1999.

SEGER, D. L. Flumazenil--treatment or toxin. **Journal of toxicology. Clinical toxicology**, [s. l.], v. 42, n. 2, p. 209–16, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15214628>>

SHORVON S.D., PERUCCA E., ENGEL J. The Treatment of Epilepsy. **Wiley Online Library**, 2009. Simonato

SILVA, C. C. S.; SOUZA, K. S. De; MARQUES, M. de F. L. Intoxicações Exógenas: Perfil dos Casos que Necessitaram de Assistência Intensiva em 2007. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, [s. l.], v. 15, n. 1, p. 65–68, 2011.

SINITOX (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas). Casos Registrados de Intoxicação Humana por Agente Tóxico e Circunstância. Brasil, 2011-2016.

Disponível em: <<https://sinitox.iciet.fiocruz.br/dados-nacionais>>

SINITOX (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas). Casos Registrados de Intoxicação Humana por Agente Tóxico e Faixa Etária. Brasil, 2011-2016.

Disponível em: <<https://sinitox.iciet.fiocruz.br/dados-nacionais>>

SINITOX (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas). Casos Registrados de Intoxicação Humana por Agente Tóxico e Sexo. Brasil, 2011-2016.

Disponível em: <<https://sinitox.iciet.fiocruz.br/dados-nacionais>>

SINITOX (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas). Evolução dos Casos Registrados de Intoxicação Humana por Agente Tóxico. Brasil, 2011-2016.

Disponível em: <<https://sinitox.iciet.fiocruz.br/dados-nacionais>>

SINITOX (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas). Óbitos Registrados de Intoxicação Humana por Agente Tóxico. Brasil, 2011-2016.

Disponível em: <<https://sinitox.iciet.fiocruz.br/dados-nacionais>>

SINITOX (Sistema Nacional de Informações Tóxico-Farmacológicas). Óbitos Registrados de Intoxicação Humana por Agente Tóxico e Faixa Etária. Brasil, 2011-2016.

Disponível em: <<https://sinitox.iciet.fiocruz.br/dados-nacionais>>

SOARES MONTE, B. et al. Estudo epidemiológico das intoxicações por medicamentos registrados pelo centro de informações do Piauí: 2007 a 2012. [s. l.], v. 3, p. 96–104, 2016.

SOUGEY, E. et al. Tentativas de suicídio com medicamentos: experiência do CEATOX-PE em 1995. **Informação Psiquiátrica**, [s. l.], v. 17, n. 1, p. 22–25, 1998.

SPIVEY, W. H. Flumazenil and seizures: analysis of 43 cases. **Clinical therapeutics**, [s. l.], v. 14, n. 2, p. 292–305, 1992. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1611650>>

TWYMAN, R. E.; ROGERS, C. J.; MACDONALD, R. L. Differential regulation of gamma-aminobutyric acid receptor channels by diazepam and phenobarbital. **Annals of neurology**, [s. l.], v. 25, n. 3, p. 213–20, 1989. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2471436>>

WEINBROUM, Avi A. et al. A risk-benefit assessment of flumazenil in the management of benzodiazepine overdose. **Drug Safety**, [s. l.], v. 17, n. 3, p. 181–196, 1997.

WHO (World Health Organization)., 2018. Disponível em: <

http://www.who.int/substance_abuse/terminology/acute_intox/en/>. Acesso em: jan. 2018

WONG, Deysi V. T. et al. Álcool E Neurodesenvolvimento: Aspectos Genéticos E Farmacológicos. **Revista Eletrônica de Farmácia**, [s. l.], v. 5, n. 1, p. 8–23, 2008. Disponível em: <<http://www.revistas.ufg.br/index.php/REF/article/view/4609>>

WOODS, J. H.; KATZ, J. L.; WINGER, G. Benzodiazepines: use, abuse, and consequences. **Pharmacological reviews**, [s. l.], v. 44, n. 2, p. 151–347, 1992. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1356276>>

ZAMBOLIM, C. M. et al. Perfil das intoxicações exógenas em um hospital universitário. **Revista Médica Minas Gerais**, [s. l.], v. 18, n. 1, p. 5–10, 2008.

ZANNIN, Marlene et al. DE SANTA CATARINA (CIATox / SC) Organizadores : [s. l.], 2015.

ZOOROB, Michael James. Polydrug epidemiology: Benzodiazepine prescribing and the drug overdose epidemic in the United States. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, [s. l.], v. 27, n. 5, p. 541–549, 2018. Disponível em: <<http://doi.wiley.com/10.1002/pds.4417>>