O USO DO FLUMAZENIL COMO GATILHO DE REAÇÕES ADVERSAS AOS MEDICAMENTOS BENZODIAZEPÍNICOS

João Vitor Gonzaga Parolini (UEM)
Mariana Tomás Mardegam (UEM)
Luana do Nascimento Fahur (UEM)
Gisleine Elisa Cavalcante Silva (UEM)
Kelly Cristina Inoue (UEM)
Estela Louro (UEM)
Simone Tomás Gonçalves (UEM)
ra129838@uem.br

Resumo: Este trabalho foi realizado através do Projeto Centro de Vigilância de Eventos Adversos desenvolvido no Hospital Universitário Regional de Maringá, de janeiro a junho de 2024. O objetivo deste estudo foi identificar a ocorrência de possíveis reações e eventos adversos relacionados ao uso de benzodiazepínicos, em pacientes atendidos em um hospital de ensino. A identificação das possíveis reações adversas ocorreu pelo uso de um antagonista, considerado como um gatilho no método *Trigger Tool*, o Flumazenil. Realizou-se a busca de palavras-chave específicas nos prontuários eletrônicos, com o intuito de detectar reações adversas. No período em que foi realizado o estudo, dos 20 pacientes que usaram BZD's, 10 (50%) eram mulheres e 10 (50%) eram homens; cuja idade variou de 1 a 74 anos, com uma média de 50 anos. Dentre os pacientes que fizeram o uso de BZD´s, 55% se relacionaram à reação/evento adverso e 45% utilizaram o antagonista como parte de protocolo de despertar ou devido intoxicação exógena no domicílio.

Palavras-chave: Hipnóticos e Sedativos; Efeitos Colaterais e Reações Adversas Relacionados a Medicamentos; Indicadores de Qualidade em Assistência à Saúde.

1. Introdução

Este estudo foi realizado como parte do Projeto Centro de Vigilância de Eventos Adversos (CVEA) no Hospital Universitário Regional de Maringá (HUM), de janeiro a junho de 2024. O CVEA recebeu e analisou diversas notificações provenientes da área de Farmacovigilância, previamente notificadas pelos profissionais da equipe de saúde. Em vista de possíveis subnotificações, foi implementado um método de identificação de "rastreadores" para detectar reações e eventos adversos relacionados a medicamentos, denominado *Trigger Tool*.

O método "*Trigger Tools*" vem sendo aplicado na vigilância para identificação e prevenção das reações adversas a medicamentos (RAM). Esta metodologia utiliza rastreadores ou indicadores que se respalda na identificação de gatilhos que podem ser exames laboratoriais, sinais e sintomas ou medicamentos que indicam uma reação adversa, possibilitando a detecção destas ocorrências de RAM em pacientes hospitalizados, melhorando os serviços de farmacovigilância (FRANCISCONI *et al*., 2021).

Os benzodiazepínicos (BZD's) são medicamentos que podem ocasionar reações adversas, tendo como seu principal rastreador ou indicador o Flumazenil. Estes fármacos possuem ação sedativa e hipnótica, ocasionando uma depressão do sistema nervoso central (SNC), gerado por um neurotransmissor inibitório que é o Ácido Amino- Butírico (GABA), este por sua vez, atua nos receptores gabaérgicos produzindo os efeitos farmacológicos dos BZD's (CHAPACAIS, *et al*., 2020; SILVA, *et al*., 2023).

O Flumazenil atua como um antídoto, ou seja, ele é antagonista de BZD's, neutralizando e reduzindo os sintomas de intoxicação por inibição competitiva, se ligando aos receptores específicos e bloqueando o GABA, diminuindo os efeitos da reação. Além disso, o Flumazenil é indicado principalmente na reversão da ação sedativa após a anestesia (SANDES *et al*., 2014; SEELHAMMER *et al.*, 2018; MICROMEDEX®).

O objetivo deste trabalho, foi identificar a ocorrência de reações e eventos adversos causados por medicamentos BZD´S, em pacientes atendidos no Hospital Universitário Regional de Maringá (HUM), através do o uso de Flumazenil, um antagonista considerado gatilho no método *Trigger Tool*.

2. Metodologia

Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo e descritivo no Núcleo de Segurança do Paciente do HUM, no período de 01 de janeiro a 30 de junho de 2024, empregando o método de *Trigger Tool*. Foram coletados dados dos prontuários de pacientes hospitalizados, de ambos os sexos, sem limites de idade, que fizeram uso do Flumazenil.

Foram coletados dados de caracterização demográfica (sexo, idade) e clínica (cirurgia, endoscopia digestiva alta, intoxicação exógena, controle da agitação, intubação orotraqueal e extubação) daqueles com suspeita de reação ou evento adverso por BZD´s.

Para a detecção de possíveis reações ou eventos adversos, foram realizadas buscas no prontuário eletrônico dos pacientes, utilizando-se as seguintes palavras-chave: “Benzodiazepínico”; “Intoxicação”; “Sonolência”; “Depressão respiratória”.

Para análise dos dados, foi determinada a Taxa de Eventos Adversos Relacionados a BZD’s, usando a seguinte fórmula: (Total de eventos adversos a BZD’s /Total de pacientes que utilizaram flumazenil) x 100.

Os dados coletados foram compilados e tratados em planilha eletrônica, com análise estatística descritiva. No que tange aos aspectos éticos e legais, os princípios de confidencialidade e anonimato dos pacientes foram rigorosamente observados, de acordo com a Resolução MS/CNS nº 466 de 2012 (CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE, 2012).

3. Resultados e Discussão

O HUM possui na sua padronização os seguintes BZD´s: Midazolam, Clonazepam, Diazepam, Lorazepam e Clobazam. Após realizar o levantamento na planilha de dados, no período em que foi realizada a busca, observou-se que dos 20 pacientes que usaram BZD’s, 10 (50%) eram mulheres e 10 (50%) eram homens; cuja idade variou de 1 a 74 anos, com uma média de 50 anos.

Dentre os pacientes que fizeram o uso de BZD´s, 55% se relacionaram à reação/evento adverso e utilizaram o flumazenil e, 45% não apresentou nenhum efeito colateral ao ser administrado BZD’s, mas utilizaram o antagonista como parte de protocolo de despertar ou devido intoxicação exógena no domicílio.

Consoante a isto, as reações manifestadas pelo uso de benzodiazepínicos estão comumente relacionadas à sonolência devido ao quadro pós cirúrgico causado pela sedação, onde foi constatado a ocorrência de 5 (45,45%) reações relacionadas ao período de recuperação pós-anestésica em relação aos 11 (55%) que apresentaram reações. Ademais, os outros 6 (54,54%) pacientes apresentaram quadro de depressão respiratória, havendo até

mesmo rebaixamento do nível de consciência devido a dessaturação de oxigênio.

Tabela 1. Distribuição dos pacientes que utilizaram Flumazenil, de acordo com o setor de internação e benzodiazepínico. HUM, 2024.

	Centro cirúrgico		Pronto Socorro		UTI		Enfermaria	
Medicamento	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**	**n**	**%**
Clonazepam	1	33	2	66	-	-	-	-
Diazepam	-	-	3	100	-	-	-	-
Lorazepam	-	-	1	100	-	-	-	-
Midazolam	5	45	-	-	5	45	1	10

Verificou-se que o Midazolam foi o benzodiazepínico que mais oportunizou a utilização do flumazenil, totalizando 11 (61,11%) casos, seguido do diazepam, com 3 (16,6%) casos. Destaca-se que, dos 20 pacientes que fizeram uso do Flumazenil, em 3 não houve prescrição no prontuário de nenhum BZD's, mas foi prescrito o antagonista, e em um paciente foram utilizados dois BZD's.

O centro cirúrgico e a UTI foram os setores que mais utilizaram BZD´s, em especial, o Midazolam, sendo frequentemente usado como um antecedente cirúrgico para efeitos anestésicos e na UTI como sedativo para indução do sono. Em contrapartida, a enfermaria foi o setor que menos utilizou BZD´s.

Durante o período estudado, 8 (40%) dos benzodiazepínicos administrados foram empregados para sedação em procedimentos cirúrgicos. Registrou-se também estes fármacos em um procedimento de intubação orotraqueal, em três casos de extubação e em dois procedimentos de endoscopia digestiva alta. Ressalta-se também, que houve dois casos em que o Flumazenil foi utilizado para reverter o quadro de intoxicação exógena.

O uso de BZD´s para o controle da agitação, representou 4 (20%) casos, devido a sua ação ansiolítica gerando efeitos calmantes para o paciente.

4. Considerações

A análise dos prontuários dos pacientes que receberam o Flumazenil nos primeiros seis meses de 2024, revelou uma taxa de 55% de reações adversas associadas aos BDZ´s.

Este estudo mostrou que os BDZ´s, principalmente o midazolam, foi o medicamento mais prescrito no hospital, especialmente no centro cirúrgico e na UTI.

Os resultados apresentados foram baseados no método "*Trigger Tools*", sendo uma ferramenta eficaz para identificação de eventos adversos relacionados aos BDZ´s, visando melhorar a segurança do paciente em seu período de internação hospitalar.

Referências

CHAPACAIS, Gustavo Flores; ALBRECHT, Pedro Augusto Chikoski ; BECKER, Sofia Zanini; AGATTI, Stefano Walter. **Benzodiazepínicos: poderosos, populares e perigosos**, Departamento de Farmacologia do Rio Grande do Sul, 2020.

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Disponível em: <Publicada resolução 466 do CNS que trata de pesquisas em seres humanos e atualiza a resolução 196 >Acesso em: 21 abr. 2024.

FRANCISCONI, A. F. L.; BORDIGNON, J.; LINARTEVICHI, V. F. Utilização do método Trigger Tool para identificação de reações adversas a medicamentos em um hospital privado de Cascavel - PR. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 13, p. e392101321367–e392101321367, 17 out. 2021.

Micromedex® Healthcare Series: **MICROMEDEX 2.0** [plataforma na Internet]. Disponível em:https://www.micromedexsolutions.com Acesso em: 13 jun. 2024.

SANDES, V. DE S. et al. Fatores relacionados à utilização de flumazenil em pacientes hospitalizados. **ninho.inca.gov.br**, 2014.

SEELHAMMER, T. G. et al. The use of flumazenil for benzodiazepine associated respiratory depression in postanesthesia recovery: risks and outcomes. **Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)**, v. 68, n. 4, p. 329–335, jul. 2018.