



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE  
UNIDADE ACADÊMICA DE SAÚDE  
CURSO BACHARELADO EM FARMÁCIA**

**ANA CRISTINA BATISTA DE SOUSA**

**FLUMAZENIL: UMA ALTERNATIVA FARMACOLÓGICA  
PARA OS EFEITOS COLATERAIS DE  
BENZODIAZEPÍNICOS**

**CUITÉ – 2023**

**ANA CRISTINA BATISTA DE SOUSA**

**FLUMAZENIL: UMA ALTERNATIVA FARMACOLÓGICA  
PARA OS EFEITOS COLATERAIS DE  
BENZODIAZEPÍNICOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande, como parte dos requisitos para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

**Orientador:** Prof. Dr. Renner de Souza Leite.

S725f Sousa, Ana Cristina Batista de.

Flumazenil: uma alternativa farmacológica para os efeitos colaterais de Benzodiazepínicos. / Ana Cristina Batista de Sousa. - Cuité, 2023.

31 f.: il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Farmácia) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, 2023.

"Orientação: Prof. Dr. Renner de Souza Leite". Referências.

1. Medicamentos. 2. Flumazenil. 3. Benzodiazepínicos. 4. Receptores de gaba-a. 5. Flumazenil - alternativa farmacológica. 6. Benzodiazepínicos - efeitos colaterais. I. Leite, Renner de Souza. II. Título.

CDU 615.4(043)

**ANA CRISTINA BATISTA DE SOUSA**

**FLUMAZENIL: UMA ALTERNATIVA FARMACOLÓGICA  
PARA OS EFEITOS COLATERAIS DE  
BENZODIAZEPÍNICOS**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao  
Curso de Bacharelado em Farmácia da  
Universidade Federal de Campina Grande,  
como parte dos requisitos para obtenção do  
título de Bacharel em Farmácia.

**Aprovado em:** \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

**BANCA EXAMINADORA:**

---

Prof. Dr. Renner de Souza Leite  
(Orientador) – UFCG

---

Dr. Jose Alixandre De Sousa Luis – UFCG

---

Dra. Maria Emília da Silva Menezes – UFCG

## RESUMO

Os benzodiazepínicos (BZD) são uma classe de medicamentos que atuam no sistema do ácido gama-aminobutírico (GABA) no Sistema Nervoso Central. Esses medicamentos têm sido usados para o tratamento da ansiedade, insônia e como relaxante muscular. Porém, exibem diferentes efeitos colaterais que incluem sonolência, fadiga, tontura, visão embaçada, incoordenação, fala arrastada e desorientação. Além disso, são medicamentos com alto potencial de abuso que podem causar dependência. O flumazenil tem sido usado como antídoto para superdosagem de BZD e para reverter a anestesia geral. Também tem sido usado, com eficácia, para atenuar os sintomas da síndrome de abstinência causada pelos BZD. O presente estudo tem como objetivo revisar o uso clínico do flumazenil em pacientes usuários de BZD em situações de desintoxicação, dependência e na recuperação pós-anestésica. Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, para tanto foi realizada investigação nas bases de dados da *National Institute of Health* (PubMed), *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), *Biblioteca Virtual de Saúde* (BVS) e *Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS). A coleta de dados foi realizada entre os meses de março e abril de 2023, utilizando os descritores “Flumazenil AND Receptores, GABA-A”, com publicações dos últimos dez anos (2013 – 2023). Após a busca, obteve-se um total de 267 artigos científicos, sendo selecionados oito para compor o escopo desta revisão. Nota-se que os estudos têm avaliado a ocorrência dos riscos e benefícios associados ao uso do flumazenil e BZD. Os BZD são essenciais na prática clínica, apesar dos eventos adversos a longo prazo. O flumazenil, por sua vez, é utilizado como antídoto dos BZD, porém os resultados indicam que seu uso está associado a um risco significativamente aumentado de eventos adversos e é aconselhado que este medicamento não deve ser usado rotineiramente. Também é possível que o flumazenil tenha aplicação no controle da abstinência de BZD, entretanto existem poucos estudos e são necessários ensaios clínicos randomizados para confirmar esses resultados avaliando a efetividade e segurança, e porventura revolucione a forma como este medicamento seja usado e prescrito.

**Palavras-chave:** Flumazenil; Benzodiazepínicos; Receptores de GABA-A.

## ABSTRACT

Benzodiazepines (BZD) are a class of drugs that act on the gamma-aminobutyric acid (GABA) system in the Central Nervous System. These drugs have been used to treat anxiety, insomnia and as a muscle relaxant. However, they exhibit different side effects that include drowsiness, fatigue, dizziness, blurred vision, incoordination, slurred speech and disorientation. In addition, they are drugs with a high potential for abuse that can cause dependence. Flumazenil has been used as an antidote for BZD overdose and to reverse general anesthesia. It has also been used effectively to ease the withdrawal symptoms caused by BZDs. The present study aims to review the clinical use of flumazenil in patients using BZD in situations of detoxification, dependence and post-anesthetic recovery. This is an integrative literature review, for which an investigation was carried out in the databases of the *National Institute of Health* (PubMed), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Biblioteca Virtual de Saúde* (BVS) e *Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS). Data collection was carried out between March and April 2023, using the descriptors “Flumazenil AND Receptors, GABA-A”, with publications from the last ten years (2013 – 2023). After the search, a total of 267 scientific articles were obtained, eight of which were selected to compose the scope of this review. It is noted that studies have evaluated the occurrence of risks and benefits associated with the use of flumazenil and BZD. BZDs are essential in clinical practice, despite long-term adverse events. Flumazenil, in turn, is used as an antidote for BZDs, but the results indicate that its use is associated with a significantly increased risk of adverse events and it is advised that this drug should not be used routinely. It is also possible that flumazenil has application in the control of BZD abstinence, however there are few studies and randomized clinical trials are needed to confirm these results evaluating the effectiveness and safety, and perhaps revolutionize the way this drug is used and prescribed.

**Keywords:** Flumazenil; Benzodiazepines; GABA-A receptors.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 01 – Fluxograma de seleção dos artigos com base na metodologia PRISMA.....</b>	<b>19</b>
--	-----------

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 01</b> – Artigos Incluídos na Revisão Integrativa.....	20
<b>Quadro 02</b> – Recorte dos objetivos e principais conclusões dos artigos científicos incluídos.....	21

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

**BVS** – Biblioteca Virtual de Saúde

**BZD** – Benzodiazepínicos

**GABA** – Gama-aminobutírico

**GABA<sub>A</sub>R** – Receptor ácido gama-aminobutírico A

**LILACS** – Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde

**OSA** - apneia obstrutiva do sono

**PBE** – Prática Baseada em Evidências

**PUBMED** – National Institute of Health

**SCIELO** – Scientific Electronic Library Online

**SNC** – Sistema Nervoso Central

**TIVA** - Anestesia Intravenosa Volátil ou Total

**UTI** - Unidade de Terapia Intensiva

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>9</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>111</b>
<b>2.1 Geral</b> .....	<b>111</b>
<b>2.2 Específicos</b> .....	<b>111</b>
<b>3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b> .....	<b>122</b>
<b>3.1 Uso de Benzodiazepínicos</b> .....	<b>122</b>
<b>3.2 Manejo Clínico da Descontinuação dos Benzodiazepínicos</b> .....	<b>133</b>
<b>3.3 Uso do Flumazenil</b> .....	<b>14</b>
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	<b>17</b>
<b>4.1 Tipo de pesquisa</b> .....	<b>177</b>
<b>4.2 Procedimentos da pesquisa</b> .....	<b>177</b>
<b>4.3 Critérios de inclusão e exclusão</b> .....	<b>188</b>
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>199</b>
<b>6 CONCLUSÃO</b> .....	<b>27</b>
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>288</b>

## 1 INTRODUÇÃO

O uso frequente de benzodiazepínicos (BZD) na sociedade contemporânea tem sido objeto de atenção e estudos da comunidade científica devido ao aumento do seu consumo. Para Machado (2020), esse aumento no consumo de BZD, pode estar relacionado com o estresse dos dias atuais, causando aumento dos casos de ansiedade e distúrbios do sono. Esse quadro contribui para aumentar a busca por medicações que reduzam e/ou inibam esses sintomas (SILVA; SILVA; GUEDES, 2022).

Os BZD são uma classe de medicamentos que atuam no Sistema Nervoso Central, particularmente em vias sinápticas mediadas pelo ácido gama-aminobutírico (GABA). A sua ação molecular se dá principalmente pela interação com o receptor GABA<sub>A</sub>, promovendo aumento da frequência de abertura do canal de cloreto, resultando em hiperpolarização, que pode causar efeitos ansiolítico, sedativo e anticonvulsivante (SOYKA, 2017).

Desde a introdução do primeiro BZD, o clordiazepóxido, em 1960, muitos derivados foram sintetizados e comercializados, tais como o diazepam e o alprazolam, entre outros (SOYKA, 2015; SOYKA, 2017). Devido ao seu perfil de segurança ser mais adequado em relação aos barbitúricos e a baixa incidência de depressão respiratória ingeridos por via oral, tornaram os BZD uma das classes de fármacos mais prescritas ao redor do mundo (GRIFFIN *et al.*, 2013; AZEVEDO; ARAÚJO; FERREIRA, 2016).

As indicações para esses medicamentos incluem agitação, abstinência alcoólica, transtornos de ansiedade, epilepsia, distúrbios do movimento, espasmos musculares e transtorno do pânico (SPARKS *et al.*, 2022). Porém, seus efeitos colaterais incluem sonolência, fadiga, tontura, visão embaçada, incoordenação, fala arrastada, desorientação e potencial para dependência. Em doses maiores ou em combinação com opioides, eles podem ser fatais por causar depressão respiratória grave (GRIFFIN, 2013).

Com a popularização do uso dos BZD, a dependência química e todas as suas implicações passaram a constituir grande preocupação para a saúde pública (ALVIM *et al.*, 2017). A mortalidade por overdose relacionada a BZD cresceu quase cinco vezes de 1996 a 2013 (BACHHUBER, 2016). De acordo

com o III Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira (III LNUD) realizado em 2015, a classe de medicamentos mais utilizada entre pessoas de 12 a 65 anos de forma não prescrita ou de forma diferente da prescrita foram os BZD (3,9%) (CEBRID, 2017).

O flumazenil é usado clinicamente como antídoto para superdosagem de BZD e para reverter a anestesia geral, atua como antagonista competitivo do sítio  $\alpha 1$ - $\gamma 2$  BZD de alta afinidade (UPTODATE, 2023). Os mecanismos estruturais que fundamentam a potencialização pelos BZD e seu antagonismo pelo flumazenil começaram a surgir, mas ainda não estão conclusivamente determinados (KIM, 2020). Seu uso para reversão dos efeitos foi testado mais amplamente com os anestésicos sevoflurano e isoflurano, sendo que os índices de monitorização hemodinâmica e de consciência foram os parâmetros usados para revelar sua efetividade, como por exemplo, o nível de consciência (CICARELLI, 2016). Está sendo avaliado a utilização do flumazenil para descontinuação de BZD, reduzindo assim, os sintomas de abstinência em casos de dependência (FLUYAU; REVADIGAR; MANOBIANCO, 2018).

Até o momento, vários medicamentos foram objetos de ensaios clínicos para ajudar os pacientes durante a retirada de BZD (FLUYAU; REVADIGAR; MANOBIANCO, 2018). Hood *et al.* (2014) reportaram que infusões subcutâneas de flumazenil em baixas doses e durante um período estendido, mostraram grande eficácia no combate a tolerância e abstinência dessas substâncias. O que corrobora com os estudos de Benini *et al.* (2021) em que relataram que em usuários crônicos de BZD e que fizeram a suspensão em um ambiente clínico, a desintoxicação com infusão contínua de flumazenil foi considerado um método viável para reduzir os sintomas de abstinência de BZD.

Diante desse cenário e mediante a importância do tema, o presente estudo consiste em realizar uma revisão integrativa de literatura sobre o uso clínico que envolve os medicamentos flumazenil e BZD, bem como sobre o uso na desintoxicação, dependência e anestesia geral.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Geral**

Revisar o uso clínico do flumazenil em pacientes usuários de benzodiazepínicos em situações de desintoxicação, dependência e na recuperação pós-anestésica.

### **2.2 Específicos**

- Identificar e revisar artigos e estudos sobre flumanezil e seus efeitos colaterais.
- Investigar uso de flumazenil nos efeitos colaterais do uso diário de benzodiazepínicos.
- Investigar o uso de flumazenil nos efeitos de anestésicos na pós cirurgia.
- Investigar o uso de flumazenil na dependência de benzodiazepínicos.
- Realizar uma análise dos benefícios do flumazenil em pacientes com abstinência de benzodiazepínicos.

## 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### 3.1 Uso de Benzodiazepínicos

Os BZD fazem parte de uma das classes de psicotrópicos mais frequentemente prescritas. Seus efeitos sedativos, hipnóticos, ansiolíticos, anticonvulsivantes e relaxante muscular são usados para tratar uma gama de condições, incluindo ansiedade, pânico, insônia, convulsões, espasmos musculares e abstinência alcoólica (OLIVEIRA *et al.*, 2020). Também são empregados como agentes ansiolíticos e amnésicos antes ou durante a anestesia ou como um componente da sedação consciente (SEELHAMMER *et al.*, 2018).

São considerados seguros, principalmente na superdosagem por via oral, em relação a outros ansiolíticos/hipnóticos mais antigos, como os barbitúricos, causando sono prolongado sem, entretanto, causar depressão da respiração ou da função cardiovascular. Isso acontece por que a relação dose-resposta dos BZD para causar efeitos anestésicos e depressão pronunciada do SNC, é muito maior do que a relação apresentada pelos barbitúricos, sendo assim, os de barbitúricos podem levar a uma depressão respiratória e conseqüentemente ao coma e à morte em uma dose muito menor do que os BZD (KATZUNG; TREVOR, 2017).

Apesar de os BZD serem seguros, é importante ressaltar que o uso concomitante com outros depressores do SNC, principalmente o álcool e opioides, pode levar depressão respiratória grave e até a morte do paciente (RANG *et al.*, 2015). Para reversão dos casos de superdosagem com depressão respiratória o medicamento de escolha é o flumazenil, que tem ação direta nos receptores GABA<sub>A</sub> e compete pela ocupação dos sítios de afinidade dos BZD, atuando como um antagonista específico (UPTODATE, 2023).

Embora amplamente bem-sucedido, o uso prolongado de BZD pode ter efeitos colaterais indesejáveis, incluindo tolerância, dependência, abstinência e comprometimento cognitivo (SCHMITZ, 2016; FLUYAU; REVADIGAR; MANOBIANCO, 2018). A tolerância está relacionada a administração repetida por longos períodos de tempo e/ou em doses superiores às terapêuticas, a abstinência refere-se como o surgimento de novos sinais e sintomas que

aparecem após a redução ou a descontinuação do uso de BZD, enquanto a dependência trata-se de uma doença, que envolve fatores biológicos, genéticos, sociais, psicológicos e/ou ambientais (RANG, *et al.*, 2015).

Além disso, os BZD estão frequentemente presentes em overdoses relacionadas com outras drogas, pois os BZD têm sido usados concomitantemente com álcool e opioides (JANN; KENNEDY; LOPEZ, 2014; JONES; MCANINCH, 2015). Apesar destes efeitos secundários, a sua eficácia como ansiolíticos e relaxantes musculares faz com que continue a ser frequentemente utilizada como terapêutica (GOLDSCHEN-OHM, 2022).

### **3.2 Manejo Clínico da Descontinuação dos Benzodiazepínicos**

Apesar dos BZD serem uma das classes de medicamentos mais amplamente prescritas em todo o mundo, seu uso frequente e muitas vezes indiscriminado é um problema que permanece desconsiderado pelos profissionais e pela maioria das agências reguladoras, sendo considerado um problema de saúde pública (SOYKA, 2017).

Os eventos adversos a medicamentos podem ser evitados por meio da utilização do menor tempo possível e na dose mínima mais eficaz, a não ser que as alternativas farmacológicas disponíveis para determinado paciente se mostrem ineficazes ou contra indicadas. Para o tratamento da ansiedade e da insônia é recomendado restringir a utilização a um prazo entre 2 a 4 semanas, não devendo exceder os 3 meses, sendo fundamental a associação do uso de BZD a medidas não farmacológicas (ALMEIDA, 2015).

O uso destes medicamentos a curto prazo, entre duas e quatro semanas é bastante seguro e eficaz, entretanto um dos principais problemas relacionados aos BZD é o tempo de tratamento prolongado (FIORELLI; ASSINI, 2017). Essa preocupação se deve ao fato de que os tratamentos de longa duração, por um período superior a 6 meses, podem causar diversos problemas ao paciente, como tolerância, síndrome de abstinência e dependência, além de alterações cognitivas e psicomotoras (GUEVARA, 2014).

O manejo comum utilizado na síndrome de abstinência de BZD inclui, individualmente ou em combinação a redução gradual da droga, sendo recomendado, se necessário, uma abordagem de retirada bem mais lenta para

pacientes que receberam terapia a longo prazo com BZD, pois existe uma resistência à redução de dose (JANHSEN; ROSER; HOFFMANN, 2015; REEVES; KAMAL, 2019), a literatura sugere adicionar medicamentos antes da desintoxicação e continuar esses medicamentos após a descontinuação do BZD (SOYKA, 2017). Uma abordagem potencial é a interrupção abrupta da medicação e uma desintoxicação rápida de BZD usando flumazenil pela via subcutânea lenta usando uma bomba de infusão elastomérica em fluxo constante (BENINI *et al.*, 2021).

O uso de medicações que auxiliam o desmame para serem utilizadas juntamente com a redução gradual de BZD ainda permanece escassa na literatura. Cochrane é uma rede internacional que elabora, mantém e divulga revisões sistemáticas, na qual publicou um estudo com diversas medicações que engloba várias classes de medicamentos a serem utilizadas no desmame, dentre eles os antidepressivos tricíclicos, pregabalina, paroxetina, buspirona, valproato, carbamazepina, lítio, melatonina e até mesmo o flumazenil, porém todos continham baixas evidências no sistema GRADE (uma abordagem sistemática para avaliar a certeza das evidências em revisões sistemáticas e outras sínteses de evidências) para indicação de sua utilização (BAANDRUP *et al.*, 2018).

### **3.3 Uso do Flumazenil**

A overdose de drogas é um desafio frequentemente encontrado nos departamentos de emergência, e muitas vezes os BZD estão envolvidos como intoxicação por uma ou várias drogas (PENNINGA *et al.*, 2016). O flumazenil é utilizado no tratamento da overdose de BZD, principalmente para reverter o efeito sedativo dos BZD e prevenir a depressão respiratória (UPTODATE, 2023).

Flumazenil é um imidazo-benzodiazepina, desenvolvido por Hoffmann-La Roche na década de 1980. Um agente experimental estruturalmente semelhante (Ro 15–4513) desenvolvido ao mesmo tempo era promissor como antídoto para o etanol, mas apenas o flumazenil foi aprovado para uso humano. O flumazenil tem um início de ação muito rápido após administração parenteral e antagoniza competitivamente os efeitos sedativos de diferentes BZD como midazolam, diazepam e lorazepam no receptor GABA<sub>A</sub>. Podendo também reverter efeitos sedativos de outros fármacos, no qual possuem estrutura distinta dos BZD,

porém se ligam no local de ligação da benzodiazepina, como por exemplo, a ciclopirlona (zopiclona), a pirazolopirimidina (zaleplona) e a imidazopiridina (zolpidem). Por outro lado, não reverte os efeitos de outros sedativos/hipnóticos GABAérgicos, como barbitúricos, anestésicos inalatórios, propofol e etanol, e também não reverte os efeitos dos opioides (SIVILOTTI, 2016).

O mecanismo de ação se dá através do sistema GABA, que é o principal neurotransmissor inibitório do SNC e atua em receptores GABA<sub>A</sub> e GABA<sub>B</sub>. Os receptores GABA<sub>A</sub> são alvos de diversos medicamentos que agem em sítios distintos, os BZD atuam num sítio alostérico específico e o flumazenil é seu antagonista competitivo, usado na anestesia e como antídoto em intoxicações. A potencialização dos efeitos do GABA nos receptores GABA<sub>A</sub> é feita por outras classes de medicamentos como barbituratos, anestésicos venosos e inalatórios, neuroesteroides e etanol (ZHU *et al.*, 2018).

O flumazenil intravenoso atua com efeito de pico em 6-10 minutos, como o tempo de ação de flumazenil é menor do que o dos BZD pode ocorrer ressedação, especialmente se o BZD for de ação prolongada (SEELHAMMER *et al.*, 2018). As implicações de antagonizar os efeitos dos BZD após a anestesia geral são ambíguas: alguns estudos associaram o uso de flumazenil a escores compostos maiores em testes de função cognitiva e à redução no tempo de recuperação, enquanto outros não relataram diferença no tempo de recuperação e em eventos adversos. Porém, ainda limitada os estudos que abordem os efeitos da administração de flumazenil durante a recuperação após anestesia geral para tratar depressão respiratória ou excesso de sedação (LIANG *et al.*, 2014; MATHUS-VLIEGEN; JONG; KOS-FOEKEMA, 2014, PENNINGA *et al.*, 2016; SEELHAMMER *et al.*, 2018).

Ao longo dos anos eventos adversos a medicamentos graves como agitação, convulsões e arritmias cardíacas, foram relatados em pacientes tratados com flumazenil (PENNINGA *et al.*, 2015; FERRANTI *et al.*, 2018). Até o momento, não está claro se esses incidentes estão relacionados à administração de flumazenil ou à rápida resolução dos efeitos dos BZD, com isso a frequência dos eventos adversos a medicamentos graves associados ao uso de flumazenil permanece desconhecida.

Existem relatos raros após a administração de flumazenil de bradicardia, disfunção sistólica e convulsões, que foram significativamente mais comum em pacientes que tiveram overdose de uma combinação de benzodiazepínicos e antidepressivos tricíclicos ou tiveram histórico de convulsões (UCHINUMA *et al.*, 2021), esse risco está associado a um aumento significativo de eventos adversos a medicamentos e os danos e benefícios devem ser considerados cuidadosamente em cada paciente, e todos os pacientes devem ser observados quanto a eventos adversos graves.

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 Tipo de pesquisa

O presente estudo trata-se de uma revisão integrativa, descritiva e exploratória, com abordagem qualitativa. A revisão integrativa, proporciona a síntese de conhecimento que possa ser aplicado na prática (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010). É uma das ferramentas utilizadas na Prática Baseada em Evidências (PBE), que busca soluções na tomada de decisão em relação à prática clínica (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

A revisão foi elaborada em seis etapas, conforme descrito por Souza, Silva e Carvalho (2010), a saber: elaboração da pergunta norteadora, busca ou amostragem na literatura, coleta de dados, análise crítica dos estudos incluídos, discussão dos resultados encontrados e por fim apresentação da revisão integrativa, sendo a pergunta: “Quais são as evidências na literatura sobre o uso do flumazenil na reversão dos efeitos sedativos e no manejo farmacológico da descontinuação por benzodiazepínicos?”

### 4.2 Procedimentos da pesquisa

A coleta de dados foi realizada no período de março a abril de 2023, nas seguintes bases de dados: *National Institute of Health* (PubMed), *Scientific Eletronic Library Online* (SciELO), *Biblioteca Virtual de Saúde* (BVS) e *Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde* (LILACS). Para a busca foram utilizados os seguintes termos (palavras-chaves e delimitadores) e combinações dos mesmos através dos operadores booleanos “AND”: “Flumazenil AND Receptores de GABA-A”.

Foi realizada a identificação dos estudos logo após a pesquisa nas bases de dados, reunindo todo o material a partir de uma leitura e pesquisa minuciosa, avaliando-se os estudos. Por meio dos passos descritos anteriormente e para facilitar a exposição dos artigos os resultados foram apresentados através de um quadro bibliométrico, contendo as informações: base de dados, título do artigo, periódico, tipo de estudo, autor(es) e ano, objetivos e as principais conclusões. Os estudos selecionados foram lidos e analisados, utilizando a literatura

especializada para a construção de diálogos e inferências sobre o tema, no intuito de fortalecer as discussões.

### **4.3 Critérios de inclusão e exclusão**

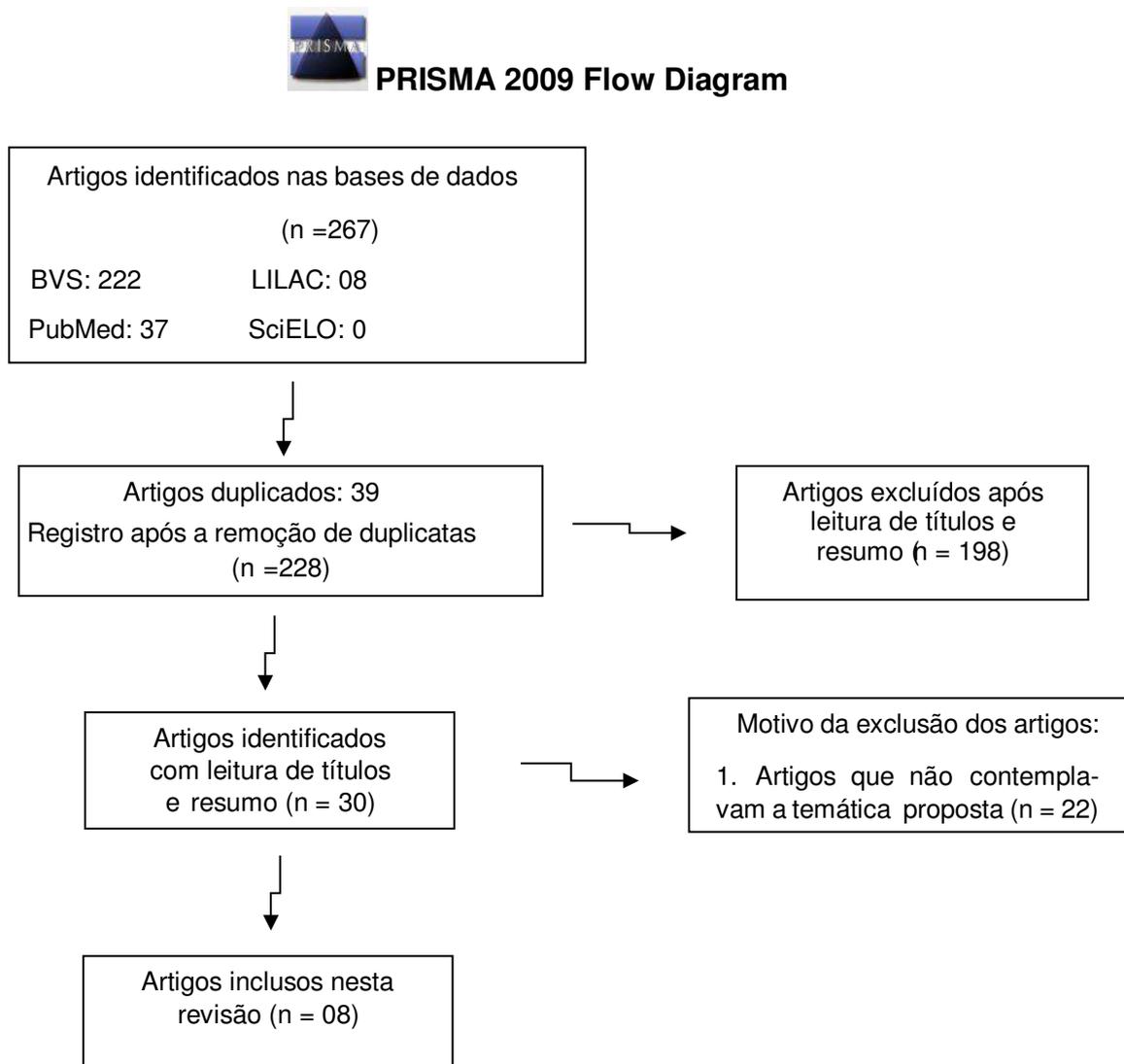
Nessa perspectiva, foram incluídos nesta pesquisa, materiais que atenderem aos seguintes parâmetros: artigos originais, gratuitos, disponíveis nos idiomas português, inglês e espanhol, publicados nos últimos dez anos (2013 – 2023).

Em contrapartida foram excluídos: editoriais, teses, narrativas e de escopo margem temporal; estudos duplicados, margem temporal superior a dez anos e falta de correlação com a pergunta de pesquisa.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca nas bases de dados identificou 267 artigos, sendo que 222 foram na BVS, 37 do PubMed, 8 no LILACS e nenhum no SciELO. Foram excluídos 39 artigos duplicados nas bases pesquisadas e 198 após a leitura dos títulos e resumos. Posteriormente, 30 artigos foram selecionados para leitura na íntegra, sendo excluídos 22 pela não correspondência com o tema, restando oito estudos para amostra final. A Figura 01 apresenta o processo de seleção seguindo o PRISMA Flow Diagram.

**FIGURA 01-** Fluxograma de seleção dos artigos com base na metodologia PRISMA.



Fonte: Autoria própria, 2023..

No quadro 01, estão apresentadas as principais informações sobre os artigos selecionados considerando os bancos de dados da BVS, PubMed e LILACS (oito estudos), incluindo: base de dados, título do artigo, periódico, tipo de estudo, e autor(es) e ano.

**Quadro 01 - Artigos Incluídos na Revisão Integrativa.**

<b>Nº</b>	<b>Base de dados</b>	<b>Título</b>	<b>Periódico</b>	<b>Tipo de Estudo</b>	<b>Autor(es)/ano</b>
1	BVS	Um ensaio cruzado randomizado duplo-cego de baixa dose de flumazenil para retirada de benzodiazepínicos: uma prova de conceito	<i>Dependência de drogas e álcool</i>	Clínico randomizado	Macdonald <i>et al.</i> , (2022)
2	BVS	Ações seletivas de benzodiazepínicos nos locais de ligação anestésicos transmembrana do receptor GABA <sub>A</sub> : estudos <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>	<i>Jornal Britânico de Farmacologia</i>	<i>In vitro/in vivo</i>	Mcgrath <i>et al.</i> , (2021)
3	BVS	Eventos adversos associados ao tratamento com flumazenil para o manejo de suspeita de intoxicação por benzodiazepínicos - uma revisão sistemática com meta-análises de estudos randomizados	<i>Farmacologia clínica básica e toxicologia</i>	Revisão sistemática	Penninga <i>et al.</i> , (2016)
4	BVS	Papel dos subtipos de receptores do ácido gama-aminobutírico tipo A (GABA <sub>A</sub> ) nos efeitos semelhantes à dependência física de benzodiazepínicos agudos: evidências de macacos-de-cheiro	<i>Psicofarmacologia</i>	<i>In vivo</i>	Fischer <i>et al.</i> , (2013)

		respondendo sob um cronograma de apresentação de alimentos			
5	<i>PubMed</i>	Benzodiazepínicos em altas doses modulam positivamente os receptores GABA <sub>A</sub> por meio de um mecanismo insensível ao flumazenil	<i>Revista Internacional de Ciências Moleculares</i>	<i>In vitro/in vivo</i>	Wang <i>et al.</i> , (2021)
6	<i>PubMed</i>	Efeitos da Modulação do Receptor Tipo A do Ácido $\gamma$ -Aminobutírico por Flumazenil na Emergência da Anestesia Geral	<i>Anestesiologia</i>	<i>In vitro/in vivo</i>	Safavynia <i>et al.</i> , (2016)
7	<i>LILACS</i>	O uso de flumazenil para depressão respiratória associada ao benzodiazepínico na recuperação pós-anestésica: riscos e resultados	<i>Revista Brasileira de Anestesiologia</i>	Caso-controle	Seelhammer <i>et al.</i> , (2018)
8	<i>LILACS</i>	Fatores relacionados à utilização de flumazenil em pacientes hospitalizados	<i>Revista Enfermagem UERJ</i>	Observacional	Sandes <i>et al.</i> , (2014)

**Fonte: Dados da pesquisa, 2023.**

No quadro 02 tem-se os objetivos e principais conclusões retirada de cada estudo que compõe a presente revisão integrativa.

**Quadro 02 - Recorte dos objetivos e conclusões dos artigos científicos incluídos.**

<b>Nº</b>	<b>Objetivos</b>	<b>Principais conclusões</b>
1	Coletar dados piloto sobre a segurança e eficácia de baixas doses de flumazenil subcutâneo para reduzir o uso de BZD, sintomas de abstinência e desejo em participantes que tomam acima e abaixo do equivalente terapêutico máximo de diazepam de 30 mg.	Baixas doses de flumazenil podem ajudar na desintoxicação de BZD em participantes que tomam doses diárias equivalentes de diazepam maiores ou iguais ao máximo terapêutico ( $\geq 30$ mg), reduzindo a necessidade de diazepam.
2	Avaliar o receptor GABA <sub>A</sub> e as consequências comportamentais da	Na presença de flumazenil, as concentrações micromolares de diazepam e midazolam

	ligação do benzodiazepínico a locais de ligação anestésicos individuais localizados no domínio do receptor transmembranar.	potencializaram e inibiram o receptor GABA <sub>A</sub> . A ligação do benzodiazepínico aos locais de ligação anestésicos transmembrana do receptor GABA <sub>A</sub> pode produzir modulação positiva ou negativa, manifestando-se como diminuição ou aumento na locomoção, respectivamente. A seletividade para esses locais pode contribuir para o receptor GABA <sub>A</sub> distinto e ações comportamentais de diferentes benzodiazepínicos, particularmente em altas concentrações (ou seja, anestésico).
3	Avaliar o risco de Eventos adversos associados ao uso de flumazenil em pacientes com comprometimento da consciência devido à superdosagem conhecida ou suspeita de benzodiazepínicos.	O uso de flumazenil em uma população admitida no departamento de emergência com intoxicação benzodiazepínica conhecida ou suspeita está associado a um risco significativamente aumentado de Eventos adversos em comparação com placebo. Os Eventos adversos mais comuns foram agitação, sintomas gastrointestinais, arritmia supraventricular e convulsões. O flumazenil não deve ser usado rotineiramente, e os malefícios e benefícios devem ser considerados cuidadosamente em cada paciente.
4	Investigar o papel dos subtipos de receptores GABA <sub>A</sub> na mediação de efeitos semelhantes aos da dependência após a administração de benzodiazepínicos.	Esses dados levantam a possibilidade de que os receptores GABA <sub>A</sub> contendo a subunidade $\alpha 1$ desempenhem um papel importante em comportamentos relacionados à dependência física após uma única injeção de um benzodiazepínico.
5	Determinar os efeitos de alta concentração de BZD e sua sensibilidade ao flumazenil, e avaliar <i>in vivo</i> os efeitos de BZD insensíveis ao flumazenil em camundongos.	Os achados apoiam a existência de sítios de ligação BZD não clássicos em certos subtipos de GABA <sub>A</sub> R e indicam que os efeitos insensíveis ao flumazenil dependem das estruturas químicas dos ligantes BZD.
6	Utilizar um modelo de emergência anestésica em roedores para testar o efeito do flumazenil em vários correlatos fisiológicos de emergência, bem como um sistema de expressão heterólogo para testar o efeito do flumazenil no GABA <sub>A</sub> função receptora.	Os animais que receberam flumazenil por via endovenosa apresentaram emergência acelerada em comparação com os animais tratados com solução salina ao cessar a anestesia com isoflurano. O flumazenil pode modular o despertar da anestesia com isoflurano, os autores destacam o papel complexo que os GABA <sub>A</sub> Rs desempenham na mediação da consciência e fornecem ligações mecanicistas entre o despertar da anestesia e a excitação.
7	Determinar os fatores de risco para a administração de flumazenil durante a recuperação pós-anestésica e descrever os desfechos entre os pacientes que receberam flumazenil.	A administração de flumazenil durante a recuperação anestésica foi considerada um marcador de depressão respiratória secundária ao maior uso de BZD. A necessidade de administração de flumazenil foi associada a uma história de OSA, TIVA e maior duração anestésica e resultou em maiores taxas de ventilação mecânica não-invasiva com pressão positiva imprevista, mais tempo na sala de recuperação e aumento das taxas de internação na UTI. A redução do uso de BZD perioperatórios, especialmente durante a TIVA, pode diminuir a necessidade de intervenções pós-operatórias com

		flumazenil e diminuir o uso de recursos de saúde.
8	Conhecer os aspectos e elementos relacionados à utilização de flumazenil em pacientes internados em um hospital geral universitário e discutir fatores, grupos de maior risco e situações clínicas que propiciaram a sedação excessiva e consequente uso do referido antídoto.	A análise realizada permitiu a identificação e a necessidade de manejo da sedação excessiva — reação adversa severa e com importantes complicações clínicas e econômicas — relacionada à ocorrência de interações medicamentosas potenciais entre benzodiazepínicos e outros medicamentos para um elevado percentual de pacientes. Os resultados apontaram que a presença de fatores como: idade elevada, quadro clínico com muitas comorbidades e administração de medicamentos com interações bem definidas, bem como suas características, estiveram associados, na maioria dos casos analisados, ao uso do antídoto flumazenil para reversão da sedação.
<b>Legenda:</b> BZD – Benzodiazepínicos; GABA <sub>A</sub> - Ácido gama-aminobutírico A; GABA <sub>A</sub> R – Receptor ácido gama-aminobutírico A; OSA - apneia obstrutiva do sono; TIVA - Anestesia Intravenosa Volátil ou Total; UTI - Unidade de Terapia Intensiva.		

**Fonte: Dados da pesquisa, 2023.**

Os BZD são uma classe de medicamentos psicoativos usados como agentes ansiolíticos e amnésicos, podendo ser utilizado antes ou durante a anestesia, além de ser um componente da sedação consciente. A administração em excesso, a farmacodinâmica ou farmacocinética alterada e a coadministração de depressores respiratórios podem potencializar os efeitos adversos dos BZD, e em pacientes excessivamente sedados, o flumazenil é o fármaco que pode ser usado para antagonizar esses efeitos adversos (SEELHAMMER *et al.*, 2018).

A reversão do flumazenil ocorre tipicamente em resposta à superdosagem de um BZD, seja autoadministrado ou iatrogênico, ou seja, quando ocorre um aspecto crítico na utilização de medicamentos, no caso os BZD, causando eventos adversos. Alguns estudos têm avaliado a ocorrência dos riscos e benefícios associados ao uso do flumazenil e BZD (SANDES *et al.*, 2014; PENNINGA *et al.*, 2016; SAFAVYNIA *et al.*, 2016; SEELHAMMER *et al.*, 2018).

Uma pesquisa de meta-análises realizada por Penninga *et al.* (2016), avaliaram os dados de 13 estudos controlados, no qual compararam o tratamento com flumazenil *versus* placebo para o tratamento de suspeita de intoxicação por BZD. Os autores identificaram que o flumazenil causou significativamente mais eventos adversos do que o placebo e concluíram que o

flumazenil não deve ser usado rotineiramente e os danos e benefícios devem ser considerados cuidadosamente em cada paciente.

Em relação aos eventos adversos, a pesquisa evidenciou que os mais comumente relatados no grupo tratado com flumazenil foram agitação, ansiedade e sintomas gastrointestinais. Os eventos adversos graves também foram significativamente mais comuns no grupo tratado com flumazenil em comparação com o grupo placebo, dentre eles destacaram-se: arritmia supraventricular, taquicardia, convulsões, batimentos ventriculares múltiplos e queda súbita da pressão arterial com pressão sistólica (PENNINGA *et al.*, 2016).

Por outro lado, Safavynia *et al.* (2016) avaliou o uso do flumazenil na emergência da anestesia geral, e destacou que este fármaco teve um efeito benéfico na aceleração da emergência da anestesia com isoflurano. Nesse caso, o prolongamento do tempo de sono no primeiro dia após a anestesia com isoflurano foi reduzido pelo flumazenil. Dessa forma, os autores sugeriram que a inibição dos receptores do tipo A do ácido  $\gamma$ -aminobutírico pode não apenas acelerar a emergência, mas também atenuar os distúrbios do sono pós-anestésicos.

Outro estudo realizado no Brasil, no Estado do Rio de Janeiro, analisou os aspectos relacionados ao uso do flumazenil em pacientes internados em um hospital. Nos fatores associados à prescrição, os autores mencionaram que 84% dos pacientes para os quais o flumazenil foi prescrito após o uso de BZD apresentaram interações medicamentosas potenciais como resultado de interações entre esses sedativos e outros medicamentos usados durante o período de internação. Apenas em 12 pacientes os eventos decorrentes do uso dos BZD estavam identificados e descritos no prontuário médico como sedação excessiva com ou sem redução do nível de consciência, hipotensão, desorientação e depressão respiratória (SANDES *et al.*, 2014).

Corroborando com esse estudo, Seelhammer *et al.* (2018) menciona que a administração de doses maiores de midazolam foi associada com as taxas aumentadas de administração de flumazenil. No entanto, relataram a escassez de pesquisas sobre os efeitos da administração de flumazenil durante a recuperação após anestesia geral para tratar depressão respiratória ou sedação excessiva. Além disso, os resultados clínicos entre os pacientes após receber flumazenil durante a recuperação da anestesia são desconhecidos. Como

resultado relataram que a administração de flumazenil foi correlacionada com maior incidência de ventilação mecânica não-invasiva com pressão positiva naqueles sem apneia obstrutiva do sono, maior permanência na Unidade de Recuperação Pós-Anestésica e maior taxa de internação na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), e a administração de flumazenil durante a recuperação anestésica foi um marcador de depressão respiratória secundária ao uso mais intenso de BZD (SEELHAMMER *et al.*, 2018).

Os efeitos farmacológicos (desejáveis e indesejados) associados ao uso dos BZD também podem ser explicado através do estudo de Mcgrath *et al.* (2021), onde partiram da premissa que o etomidato, um anestésico, modula positivamente os receptores GABA<sub>A</sub> ligando-se a um conjunto de sítios transmembranares inter-subunidades e a ligação dos BZD a esses locais produz modulação positiva de forma semelhante, ou seja, além de se ligarem ao sítio clássico do receptor GABA<sub>A</sub>, alguns BZD ocupam sítios anestésicos transmembrana inter-subunidades.

Os resultados revelam que o diazepam e midazolam podem potencializar e inibir o receptor GABA<sub>A</sub> mesmo quando o flumazenil está presente para impedir a ação através do local clássico de BZD de alta afinidade. Eles ainda mostram que essas ações potencializadoras e inibidoras podem ser anuladas seletivamente pela introdução de mutações M2-15' em locais específicos de ligação anestésica transmembrana inter-subunidades. A seletividade das ligações pode contribuir para o receptor GABA<sub>A</sub> distinto e ações comportamentais de diferentes BZD, particularmente em altas concentrações, ou seja, ação anestésico (MCGRATH *et al.*, 2021).

Outro estudo que aborda a farmacologia desses dois fármacos, em particular, um sítio transmembrana de ligação de BZD, demonstrou que altas doses de BZD produziram potencialização e insensibilizaram o flumazenil de correntes induzidas por GABA em certos subtipos do receptor GABA<sub>A</sub>, a pesquisa consistiu em observações eletrofisiológicas, onde a anestesia foi induzida por diazepam, porém foi resistente ao flumazenil, mas antagonizada por pentilenotetrazol ou Fa173. Os achados deste estudo corroboram com a existência de um mecanismo não clássico na modulação do receptor GABA<sub>A</sub> que pode contribuir para a anestesia induzida por BZD (WANG *et al.*, 2021).

Em contrapartida, os BZD também têm propensão a causar dependência física que pode ser observada não apenas após o tratamento crônico, mas também pode se manifestar após a administração de uma única droga, por isso Fischer *et al.* (2013) investigou o papel dos subtipos de receptores GABA<sub>A</sub> na mediação de efeitos semelhantes à dependência após a administração de BZD, onde concluíram que os dados levantaram a possibilidade de que os receptores GABA<sub>A</sub> contendo a subunidade  $\alpha 1$  desempenhem um papel importante nos comportamentos relacionados à dependência física após uma única injeção de um BZD.

Além da utilização da reversão do flumazenil em resposta à superdosagem de um BZD, existe uma discussão sobre a utilização do flumazenil em doses baixas para retirada de BZD. Um ensaio clínico randomizado duplo-cego recrutou 28 participantes, sendo que 14 receberam primeiro flumazenil em dose baixa (4 mg/24 h por aproximadamente oito dias) e outro grupo (n = 14) recebeu primeiramente o placebo. Os resultados mostraram que o flumazenil reduziu significativamente o uso de diazepam em participantes que tomavam a dose terapêutica máxima diária (30 mg) ou superior, porém este achado não foi observado naqueles que tomavam menos de 30 mg de diazepam no início do estudo (MACDONALD *et al.*, 2022).

Por fim, é notória a necessidade de mais pesquisas randomizadas, visto que a maioria desses estudos era do tipo *in vitro* ou *in vivo* (com animais), para compreender e elucidar o mecanismo do GABA, ajudar a compreender e prevenir eventos adversos após a administração dos BZD e flumazenil, bem como com a coadministração de outros medicamentos, como por exemplo, os que causam depressão respiratória. A vigilância e análise de notificações desses eventos durante a terapia medicamentosa pelas instituições devem contribuir com o monitoramento, também a interação multiprofissional entre prescritores, farmacêuticos e enfermeiros é de fundamental importância na melhoria da segurança dos pacientes.

## 6 CONCLUSÃO

Os BZD são essenciais na prática clínica, possuem ação rápida e pelo menos em prescrição inicial são seguros e seus efeitos são previsíveis. Apesar dos eventos adversos a longo prazo, a prescrição e o uso continuam aumentando, e em grande parte porque nenhum tratamento farmacoterapêutico superior e/ou alternativo foi desenvolvido para tratar a ansiedade e insônia. Em alguns estudos dessa revisão os BZD também mostraram atividades anestésica e insensível ao flumazenil, porém existem muitos questionamentos que devem ser esclarecidos com a realização de estudos específicos para compreender melhor o mecanismo de ação, já que é considerado bem complexo.

O flumazenil, por sua vez, é utilizado como antídoto dos BZD principalmente para reverter o efeito sedativo, prevenir a depressão respiratória, no tratamento da overdose, atenuar os distúrbios do sono pós-anestésicos, entre outros. Porém, os resultados indicam que o uso de flumazenil está associado a um risco significativamente aumentado de eventos adversos e é aconselhado que este medicamento não deve ser usado rotineiramente, e que os danos e benefícios devem ser considerados cuidadosamente em cada paciente, e todos os pacientes devem ser observados e notificados quanto a eventos adversos, principalmente os graves.

É possível que o flumazenil também tenha aplicação no controle da abstinência de BZD. Entretanto são necessários ensaios clínicos randomizados, controlado por placebo, com tempo de investigação suficiente para observar a eficácia, as interações farmacológicas com outros fármacos e o perfil de segurança a longo prazo.

## REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, M. S. S. **Benzodiazepinas: Da terapêutica ao abuso e dependência**. 2015. Tese (Doutorado em Medicina) – Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal, 2015.
- ALVIM, M. M.; CRUZ, D. T. D.; VIEIRA, M. D. T.; BASTOS, R. R.; LEITE, I. C. G. Prevalência e fatores associados ao uso de benzodiazepínicos em idosos da comunidade. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, v. 20, p. 463-473, 2017.
- AZEVEDO, Â. J. P.; ARAÚJO, A. A.; FERREIRA, M. Â. F. Consumo de ansiolíticos benzodiazepínicos: uma correlação entre dados do SNGPC e indicadores sociodemográficos nas capitais brasileiras. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 21, p. 83-90, 2016.
- BAANDRUP, L.; EBDRUP, B. H.; RASMUSSEN, J. Ø.; LINDSCHOU, J.; GLUUD, C., GLENTHØJ, B. Y. Pharmacological interventions for benzodiazepine discontinuation in chronic benzodiazepine users. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2018.
- BACHHUBER, M. A.; HENNESSY, S.; CUNNINGHAM, C. O.; STARRELS, J. L. Increasing benzodiazepine prescriptions and overdose mortality in the United States, 1996–2013. **American journal of public health**, v. 106, n. 4, p. 686-688, 2016.
- BENINI, A.; GOTTARDO, R.; CHIAMULERA, C.; BERTOLDI, A.; ZAMBONI, L.; LUGOBONI, F. Continuous infusion of flumazenil in the management of benzodiazepines detoxification. **Frontiers in Psychiatry**, v. 12, p. 646038, 2021.
- CEBRID. **III Levantamento Nacional sobre o Uso de Drogas pela População Brasileira**. 2017. Disponível em: <https://www.cebrid.com.br/iii-levantamentonacional>. Acesso em: 27 mar. 2023.
- CICARELLI, D. D. ROJAS-ÁLVAREZ, N. E.; FULLER, P.; PAGNOCCA, M. L.; FRERICHS, E.; BENSEÑOR, F. E. M. Effect of flumazenil on recovery from general anesthesia with isoflurane: A randomized controlled trial. **Colombian Journal of Anesthesiology**, v. 44, n. 1, p. 8-12, 2016.
- CORRÊA-BENEDET-BAESSO, K.; NASCIMENTO, Z. D.; SÁ-SOARES, A.; SCHUELTER-TREVISOL, F. Uso de fármacos alertantes para la detección de reacciones adversas intrahospitalarias: estudio de farmacovigilancia. **Farmacia Hospitalaria**, v. 46, n. 3, p. 146-151, 2022.
- DOKKEDAL-SILVA, V.; GALDURÓZ, J. C.; TUFIK, S.; ANDERSEN, M. L. Benzodiazepine consumption in Brazil: considerations regarding a population-specific scenario. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 42, p. 332-332, 2020.
- FEGADOLLI, C.; VARELA, N. M. D.; CARLINI, E. L. A. Uso e abuso de benzodiazepínicos na atenção primária à saúde: práticas profissionais no Brasil e em Cuba. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, p. e00097718, 2019.

FERRANTI, S.; GRANDE, E.; GAGGIANO, C.; GROSSO, S. Antiepileptic drugs: Role in paediatric poisoning. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 54, n. 5, p. 475-479, 2018.

FIORELLI, K.; ASSINI, F. L. A prescrição de benzodiazepínicos no brasil: uma análise da literatura. **ABCS Health Sciences**, 2017. v. 42, n. 1, 2017.

FISCHER, B. D.; TEIXEIRA, L. P.; VAN LINN, M. L.; NAMJOSHI, O. A.; COOK, J. M.; ROWLETT, J. K. Role of gamma-aminobutyric acid type A (GABA A) receptor subtypes in acute benzodiazepine physical dependence-like effects: evidence from squirrel monkeys responding under a schedule of food presentation. **Psychopharmacology**, v. 227, p. 347-354, 2013.

FLUYAU, D.; REVADIGAR, N.; MANOBIANCO, B. E. Challenges of the pharmacological management of benzodiazepine withdrawal, dependence, and discontinuation. **Therapeutic Advances in Psychopharmacology**, v. 8, n. 5, p. 147-168, 2018.

GOLDSCHEN-OHM, M. P. Benzodiazepine Modulation of GABAA Receptors: A Mechanistic Perspective. **Biomolecules**, v. 12, n. 12, p. 1784, 2022.

GRIFFIN, C. E.; KAYE, A. M.; BUENO, F. R.; KAYE, A. D. Benzodiazepine pharmacology and central nervous system-mediated effects. **Ochsner Journal**, v. 13, n. 2, p. 214-223, 2013.

GUEVARA, G. **O elevado do consumo de benzodiazepínicos**. Trabalho de Conclusão de Curso (Título de especialista em Saúde da Família) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro – RJ, 2014.

HOOD, S. D.; NORMAN, A.; HINCE, D. A.; MELICHAR, J. K.; HULSE, G. K. Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 77, n. 2, p. 285-294, 2014

JANHSEN, K.; ROSER, P.; HOFFMANN, K. The problems of long-term treatment with benzodiazepines and related substances: Prescribing practice, epidemiology, and the treatment of withdrawal. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 112, n. 1-2, p. 1, 2015.

JANN, M.; KENNEDY, W. K.; LOPEZ, G. Benzodiazepines: a major component in unintentional prescription drug overdoses with opioid analgesics. **Journal of Pharmacy Practice**, v. 27, n. 1, p. 5-16, 2014.

JONES, C. M.; MCANINCH, J. K. Emergency department visits and overdose deaths from combined use of opioids and benzodiazepines. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 49, n. 4, p. 493-501, 2015.

KATZUNG, B. G.; TREVOR, A. J. **Farmacologia Básica e Clínica-13**. McGraw Hill Brasil, 2017.

KIM, J. J.; GHARPURE, A.; TENG, J.; ZHUANG, Y.; HOWARD, R. J.; ZHU, S.; NOVIELLO, C. M.; WALSH JR, R. M.; LINDAHL, E.; HIBBS, R. E. Shared structural mechanisms of general anaesthetics and benzodiazepines. **Nature**, v. 585, n. 7824, p. 303-308, 2020.

LIANG, P.; ZHOU, C.; LI, K. Y.; GUO, L. J.; LIU, B.; LIU, J. Effect of flumazenil on sevoflurane requirements for minimum alveolar anesthetic concentration-

awake and recovery status. **International Journal of Clinical and Experimental Medicine**, v. 7, n. 3, p. 673, 2014.

MACDONALD, T.; GALLO, A. T.; BASSO-HULSE, G.; BENNETT, K. S.; HULSE, G. K. A double-blind randomised crossover trial of low-dose flumazenil for benzodiazepine withdrawal: A proof of concept. **Drug and Alcohol Dependence**, v. 236, p. 109501, 2022.

MACHADO, B. M. **Avaliação da dispensação de benzodiazepínicos em uma drogaria em tempos de pandemia Covid -19 na cidade de Uberaba-MG.**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC NO Curso de Farmácia) - Universidade de Uberaba. Uberaba – MG, p. 22, 2020.

MATHUS-VLIEGEN, E. M. H; JONG, L.; KOS-FOEKEMA, H. A. Significant and safe shortening of the recovery time after flumazenil-reversed midazolam sedation. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 59, p. 1717-1725, 2014.

MCGRATH, M.; HOYT, H.; PENCE, A.; FORMAN, S. A.; RAINES, D. E. Selective actions of benzodiazepines at the transmembrane anaesthetic binding sites of the GABAA receptor: In vitro and in vivo studies. **British Journal of Pharmacology**, v. 178, n. 24, p. 4842-4858, 2021.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto-enfermagem**, v. 17, p. 758-764, 2008.

OLIVEIRA, A. L. M. L.; NASCIMENTO, M. M. G. D.; CASTRO-COSTA, É.; FIRMO, J. O. A.; LIMA-COSTA, M. F.; LOYOLA FILHO, A. I. D. Aumento da utilização de benzodiazepínicos entre idosos mais velhos: Projeto Bambuí. **Rev. Bras. Epidemiol.**, São Paulo, v. 23, e200029, p. 1-11, 2020.

PENNINGA, E. I.; GRAUDAL, N.; LADEKARL, M. B.; JÜRGENS, G. Adverse events associated with flumazenil treatment for the management of suspected benzodiazepine intoxication—a systematic review with meta-analyses of randomised trials. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 118, n. 1, p. 37-44, 2016.

RANG, R.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J.; HENDERSON, G. **Rang & Dale Farmacologia**. Elsevier Brasil, 2015.

REEVES, R. R.; KAMAL, A. Complicated withdrawal phenomena during benzodiazepine cessation in older adults. **Journal of Osteopathic Medicine**, v. 119, n. 5, p. 327-331, 2019.

ROZENFELD, S.; GIORDANI, F.; COELHO, S. Adverse drug events in hospital: pilot study with trigger tool. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, p. 1102-1111, 2013.

SAFAVYNIA, S. A.; KEATING, G.; SPEIGEL, I.; FIDLER, J. A.; KREUZER, M.; RYE, D. B.; JENKINS, A; GARCÍA, P. S. Effects of  $\gamma$ -aminobutyric acid type A receptor modulation by flumazenil on emergence from general anesthesia. **Anesthesiology**, v. 125, n. 1, p. 147-158, 2016.

SANDES, V. D. S.; MATTOS, G. C.; BOCHNER, R.; GOÉS, S. M. C.; DELLAMORA, E. D. C. L. Fatores relacionados à utilização de flumazenil em

pacientes hospitalizados [Factors related to use of flumazenil in hospitalized patients]. **Revista Enfermagem UERJ**, v. 22, n. 5, p. 589-596, 2014.

SCHMITZ, A. Benzodiazepine use, misuse, and abuse: a review. **Mental Health Clinician**, v. 6, n. 3, p. 120-126, 2016.

SEELHAMMER, T. G.; DEGRAFF, E. M.; BEHRENS, T. J.; ROBINSON, J. C.; SELLECK, K. L.; SCHROEDER, D. R.; SPRUNG, J.; WEINGARTEN, T. N. The use of flumazenil for benzodiazepine associated respiratory depression in postanesthesia recovery: risks and outcomes. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, v. 68, p. 329-335, 2018.

SILVA, M. V.; SILVA, J. L.; GUEDES, J. P. Riscos associados ao uso abusivo de benzodiazepínicos: uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 15, p. e131111537040-e131111537040, 2022.

SIVILOTTI, M. L. A. Flumazenil, naloxone and the 'coma cocktail'. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 81, n. 3, p. 428-436, 2016.

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Integrative review: what is it? How to do it?. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, p. 102-106, 2010.

SOYKA, M. Treatment of benzodiazepine dependence. **New England Journal of Medicine**, v. 376, n. 12, p. 1147-1157, 2017.

SOYKA, M. **Medikamentenabhängigkeit: Entstehungsbedingungen–Klinik–Therapie**. Schattauer Verlag, 2015.

SPARKS, A.; COHEN, A.; ALBRIGHT, B.; BARKETT, P.; CALDEIRO, R.; CHAU, J.; GARY, M.; GREENE, D.; KAVANAGH, M.; NGUYEN, K.; PAINTER, K.; PARRISH, R.; ROBINSON, K.; SALAMA, N.; STEDRONSKY, A.; STURGIS, M.; VINH, D. Benzodiazepine and z-drug safety guideline. **Kaiser Permanente**, 2022.

UCHINUMA, N.; YASUDA, K.; IWATA, Y.; HIRATA, T.; UEMURA, T.; TAMAOKI, T.; SUZUKI, T. Flumazenil for successful seizure induction with electroconvulsive therapy: case report and literature review. **Clinical Neuropharmacology**, v. 44, n. 1, p. 29-32, 2021.

UPTODATE. **Benzodiazepine poisoning and withdrawal**. UpToDate®. Waltham MA. 2023. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/benzodiazepine-poisoning-and-withdrawal>. Acesso em: 27 mar. 2023.

WANG, N.; LIAN, J.; CAO, Y.; MUHEYATI, A.; YUAN, S.; MA, Y.; ZHANG, S.; YU, G.; SU, R. High-Dose Benzodiazepines Positively Modulate GABAA Receptors via a Flumazenil-Insensitive Mechanism. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 1, p. 42, 2021.

ZHU, S.; NOVIELLO, C. M.; TENG, J.; WALSH JR, R. M.; KIM, J. J.; HIBBS, R. E. Structure of a human synaptic GABA(A) receptor. **Nature**, v. 559, n. 7712, p. 67–72, 2018.