

Antagonismo do Flumazenil ao Flunitrazepam*

Yara Marcondes Machado Castiglia, TSA¹; Pedro Thadeu Galvão Vianna, TSA²;
José Reinaldo Cerqueira Braz, TSA²; Luiz Antonio Vane, TSA¹;
Norma Sueli Pinheiro Módolo, TSA³; Eliana Marisa Ganem, TSA³

Castiglia YMM, Vianna PTG, Braz JRC, Vane LA, Módolo NSP, Ganem EM - Antagonism of Flunitrazepam with Flumazenil

Flumazenil is a competitive inhibitor of the specific binding of benzodiazepines to central nervous system receptor sites and it is valuable in reversing their sedative effect. Twenty-four healthy patients (ASA I and II), both male and female, with age between 19 and 58 years and weight between 46 and 79 kg, scheduled for elective surgery under flunitrazepam oral premedication and intravenous sedation after spinal anesthesia, were submitted to a trial with flumazenil for reversal of sedation. Judged by the degree of sedation, comprehension, cooperation and time and space orientation, flumazenil showed good results. Only 12% of the patients presented resedation after 120 minutes. No adverse effect was observed.

Key Words: ANESTHETIC TECHNIQUES, Regional: epidural, spinal;
ANTAGONISTS: flumazenil; BENZODIAZEPINES: flunitrazepam;
POST ANESTHETIC RECOVERY; SEDATION: venous

O flumazenil, uma imidazobenzodiazepina, é antagonista competitivo das benzodiazepinas (BZD), embora seja, de fato, agonista-antagonista com atividade agonista fraca^{1,2}. Os resultados de estudos experimentais indicam que ele age nos receptores centrais das BZD³. Desse modo, reverte todos os efeitos desse grupo de drogas, como sedação e hipnose, amnésia, relaxamento muscular e aqueles no EEG^{4,5}. Entretanto, o receptor da BZD pode novamente ser ocupado por um agonista após o flumazenil ter se dissociado dele².

Tem sido bastante utilizado em clínica como antagonista do flunitrazepam, diazepam e midazolam⁵. Quando de sua administração para reverter efeitos de BZD de longa ação, ou de grandes doses de midazolam, pode ocorrer nova sedação, porque tem meia-vida menor (0,7 a 1,8 h) devido a sua alta depuração hepática. Nestas circunstâncias, a dose inicial pode ser seguida por infusão contínua.

As BZD são drogas muito utilizadas para sedação basal e, em anestesia, seu uso abrange as fases da medicação pré-anestésica, indução e manutenção. Elas exercem sua ação principal no Sistema Nervoso Central, interagindo com receptores específicos. O exato mecanismo de ação, através do qual produzem seus efeitos, embora não completamente entendido, é mediado por facilitação da transmissão sináptica inibitória do ácido gama-aminobutírico, como resultado da interação entre as BZD e seus receptores⁶. Dependendo da BZD utilizada e do tempo da administração, é freqüente que a hipnose se prolongue além do término da cirurgia. Nessas ocasiões, seria de grande utilidade o uso de um antagonista das BZD que abolisse esse efeito.

* Trabalho realizado no CET/SBA do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP.

1 Professor Adjunto Livre-Docente do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP.

2 Professor Titular do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP.

3 Professora Assistente do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP.

Correspondência para Yara Marcondes M Castiglia
Depto de Anestesiologia
Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP
18618-000 Rubião Júnior - Botucatu - SP

Apresentado em 04 de junho de 1993
Aceito para publicação em 24 de setembro de 1993

© 1993, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

avaliar as condições da reversão de efeitos induzidos pelo flunitrazepam (BZD de duração intermediária) e como seria o fenômeno da volta da sedação, caso ela ocorresse.

METODOLOGIA

O estudo foi realizado em 24 pacientes de ambos os sexos, de 19 a 58 anos, ASA I ou II e que foram submetidos a bloqueio espinal. Não foram incluídos no estudo aqueles que utilizavam clinicamente BZD ou apresentavam hipersensibilidade a essas drogas, pacientes grávidas e pacientes com menos de 18 anos. Foi obtido consentimento prévio, de cada paciente e da Comissão de Ética Médica.

Administrou-se medicação pré-anestésica (MPA), por via oral, 1 hora antes do paciente chegar à sala de operação, que constou de flunitrazepam, 2 mg, para 22 pacientes e, 1 mg, para 2 pacientes.

A anestesia realizada nos 24 pacientes foi o bloqueio espinal subaracnóideo ou peridural com bupivacaína ou lidocaína. Após o bloqueio espinal, os 24 pacientes receberam sedação venosa com flunitrazepam nas seguintes doses: 2 mg - 15 pacientes, 4 mg - 6 pacientes, 3 mg - 2 pacientes, 1 mg - 1 paciente (Figura 1). Todos os pacientes foram seguidos com medidas de pressão arterial e frequência cardíaca e com

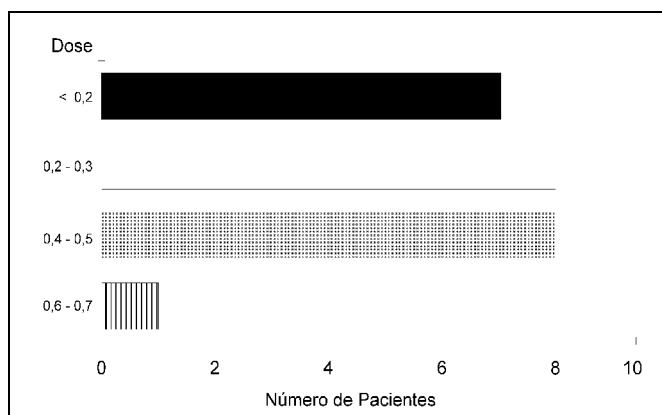


Fig 1 - Dose de Flumazenil em mg/kg.

leitura contínua do ECG.

Na Sala de Recuperação Pós-Anestesia (SRPA), a sedação foi avaliada através dos

seguintes parâmetros:

I) estado de vigília:

- dormia e era impossível acordá-lo (0)
- dormia e era possível despertá-lo (1)
- sonolento (2)
- acordado (3)

II) orientação no tempo e espaço (onde você está? que dia é hoje?):

- totalmente desorientado, não avaliável (0)
- parcialmente orientado (1)
- totalmente orientado (2)

III) compreensão e colaboração em executar ordem simples, como levantar a cabeça, o braço e a perna:

- ordem não executada, não avaliável (0)
- execução por imitação (1)
- execução da ordem verbal (2)

Esta avaliação foi realizada também 5, 10, 20, 60 e 120 minutos após a administração do flumazenil em todos os pacientes, por injeção venosa lenta: 2 ml (0,2 mg) durante 10 a 20 segundos. Caso o paciente não ficasse suficientemente desperto após 1 minuto, era administrado 1 ml (0,1 mg) a cada 1 minuto até que acordasse. A dose de 1 mg não foi ultrapassada e foram anotadas as possíveis reações adversas e suas causas. Houve avaliação subjetiva, da eficácia e tolerabilidade do flumazenil pelo médico (muito boa, boa, moderada, insuficiente), pelo doente, do despertar da cirurgia (muito agradável, agradável, aceitável, desagradável) e de como se sentiu após o despertar (tranquilo e relaxado, um pouco tenso-excitado, com medo) e, de ambos - médico e paciente - da importância da administração do flumazenil (vantajosa, sem vantagem, desvantajosa). O médico avaliou também como o uso do flumazenil influenciou o despertar (mais nítido, menos nítido, inalterado), a respiração espontânea (melhor, pior, inalterada), o risco de complicações (menor, maior, inalterado), a permanência na SRPA (mais curta, mais longa, inalterada), os cuidados no pós-operatório (menos, mais, inalterados), o paciente na SRPA - se foi capaz de cuidar-se ou, quando necessário, chamar a enfermeira (completamente, parcialmente, de forma alguma).

RESULTADOS

Na SRPA, antes da administração do flumazenil, a metade dos pacientes dormia, 45% estavam sonolentos e 5% acordados. Após 5 minutos da administração do flumazenil, menos que 5% continuavam dormindo e, após 30 minutos, nenhum paciente dormia e 5% estavam sonolentos. Depois de 2 horas, a porcentagem de sonolentos aumentou para 12% (Figura 2). O resultado da administração do flumazenil foi mais evidente quanto à orientação no tempo e no espaço. Antes da droga, 50% dos pacientes encontravam-se desorientados, 25% parcialmente orientados e 25% orientados. Após o flumazenil, 95% dos pacientes estavam orientados e 5% parcialmente orientados. Após 30 minutos, todos os pacientes estavam orientados, não retornando às condições iniciais, mesmo passadas 2 horas (Figura 3). Com relação à cooperação, antes do flumazenil, 30% dos pacientes não eram capazes de executar qualquer ordem, 8% executavam ordem por imitação e 62% ordens verbais. Depois de 5 minutos da administração do flumazenil, todos os

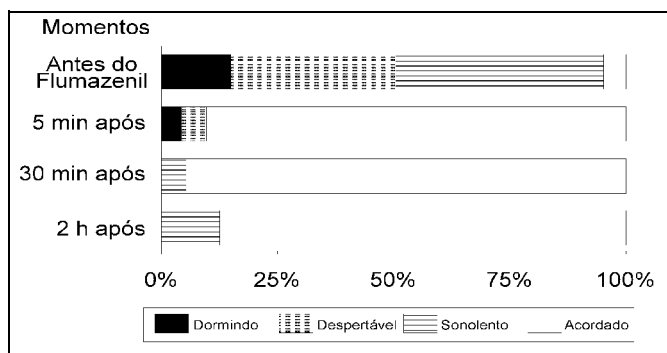


Fig 2 - Eficácia do flumazenil

pacientes eram capazes de executar ordem verbal e assim permaneceram, inclusive após 2 horas (Figura 4).

Para o médico, a administração do antagonista teve eficácia muito boa em 54,2% e boa em 37,5%, sendo que foi moderada ou insuficiente em 12% dos casos (6% e 6%). Houve

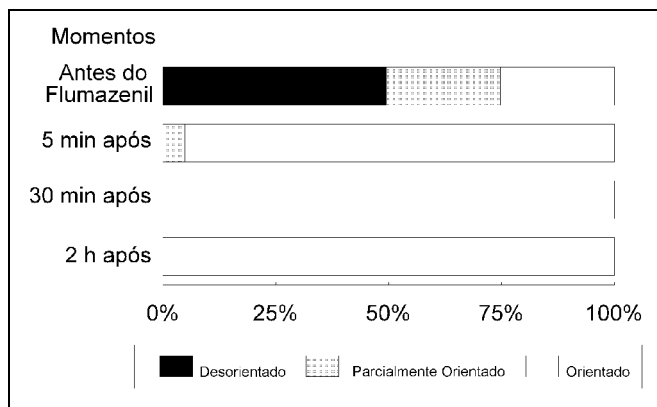


Fig 3 - Orientação no tempo e espaço durante a recuperação

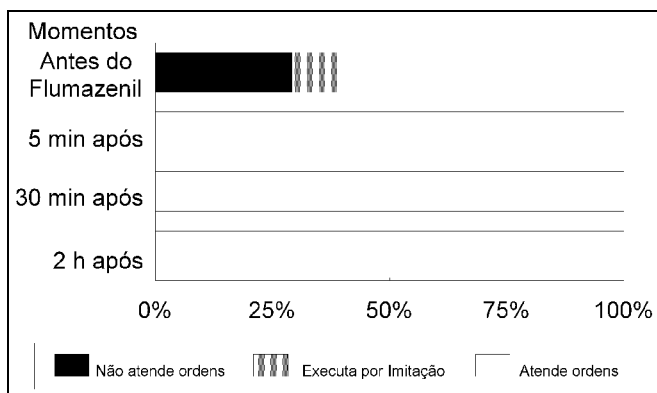


Fig 4 - Cooperação e Colaboração

tolerabilidade muito boa em 83% dos casos, contra 12,5% de boa e 4,2% de moderada (Quadro I).

Quadro I - Avaliação da Eficácia e Tolerância do Flumazenil pelo médico

	Muito boa		Boa		Moderada		Insuficiente		Total	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Eficácia	13	54,2	9	37,5	1	4,2	1	4,2	24	100,0
Tolerância	20	83,3	3	12,5	1	4,2			24	100,0

Avaliado pelo paciente, o despertar da cirurgia foi muito agradável para 45,8%, agradável para 41,6% e aceitável para 12,6%. Após acordar, 91,7% estavam tranquilos e relaxados e 8,3% um pouco tensos e excitados (Quadro II).

Quadro II - Avaliação do Despertar da Cirurgia pelo Paciente

Questão	Alternativas	N	%
O despertar da cirurgia foi para mim	Muito agradável	11	45,8
	Agradável	10	41,6

	Aceitável	3	12,6
Após acordar; eu estava	tranquilo; relaxado	22	91,7
	um pouco tenso; excitado	2	8,3

A administração do flumazenil foi avaliada como vantajosa para o médico - 83,3% - e para o doente - 79,2%. Houve desvantagem, segundo o médico, em 16,7% dos casos e, segundo os pacientes, em 20,8% dos casos (Quadro III).

Quadro III - Avaliação da Administração do Flumazenil pelo Médico e pelo Paciente

A administração do Flumazenil foi:	Vantajosa		Desvantajosa		Total	
	N	%	N	%	N	%
Para o médico	20	83,3	4	16,7	24	100,0
Para o paciente	19	79,2	5	20,8	24	100,0

Não houve reações adversas.

DISCUSSÃO

Os pacientes deste estudo receberam flunitrazepam, BZD de ação intermediária, tanto para MPA como para sedação intra-operatória. Essa droga tem longo período de permanência no organismo, e existe estreita relação entre a concentração plasmática e o grau de sedação. São necessárias de 5 a 6 horas para que a sedação diminua em 50% de seu valor máximo⁷.

Com relação à dose da MPA, esse tempo já havia transcorrido para a grande maioria dos pacientes, quando chegaram à SRPA, porém isso nem sempre aconteceu para a quantidade administrada no intra-operatório.

O tempo de ação do flumazenil é curto. Claeys et al, 1988, demonstraram que, 15 minutos após sedação com flunitrazepam, 0,4 mg de flumazenil revertem esse efeito significativamente por 30 minutos, porém com volta aparente a níveis de sedação entre 45 a 90 minutos. Este fato tem sido causa de preocupação clínica quando se utiliza flumazenil após uma BZD. Contudo, quando declina o efeito do an-

tagonista, os pacientes apenas retornam aos níveis de sedação em que estariam se não o tivessem recebido. O termo sedação residual, portanto, seria bastante apropriado.

Publicações na literatura mundial demonstram que, nesses casos, a sedação residual pode se seguir a grandes doses de BZD, como por exemplo, após infusão contínua⁹ ou técnicas de anestesia geral¹⁰ e quando se utiliza BZD de longa ação, como lorazepam¹¹ ou diazepam¹².

Por outro lado, Raedar et al, 1987, concluíram que este antagonista de BZD pode falhar na reversão de funções intelectuais complexas, enquanto antagoniza mais completamente os efeitos hipnóticos. Não realizamos testes mais sofisticados que pudessem quantificar, com precisão, funções intelectuais mais complexas, o que talvez nos auxiliasse em uma conclusão mais acurada.

Entretanto, em nosso trabalho, a sedação residual encontrada em 12% dos pacientes não significou problema clínico com as doses de flunitrazepam administradas, provavelmente em decorrência do tempo que já havia transcorrido após sua administração. A eficácia do flumazenil após o flunitrazepam também foi verificada por Riishede et al, 1988, que taxaram de impressionante a habilidade desse antagonista em eliminar os efeitos da BZD, com relação à consciência, compreensão e orientação no tempo e espaço, mesmo em pacientes idosos. Entretanto, esses autores lembram que é necessário um período de vigilância de pelo menos duas horas para se detectar sedação residual de importância, quando se poderá repetir a dose de flumazenil para sua abolição.

Concluimos que o flumazenil, administrado após dose de flunitrazepam, por via oral, para MPA, e por via venosa, para sedação intra-operatória, reverteu a sedação de todos os pacientes, sendo que em 12% houve retorno a condições de sedação residual (sonolência) após duas horas. A orientação no tempo e no espaço de todos os pacientes foi prontamente obtida, tendo se constituído no efeito mais des-

tacado. Com esses resultados, os pacientes exigiram cuidados menos intensivos na SRPA, colaborando em muito para sua recuperação.

Castiglia YMM, Vianna PTG, Braz JRC, Vane LA, Módolo NSP, Ganem EM - Antagonismo do Flumazenil ao Flunitrazepam

O flumazenil é uma imidazobenzodiazepina que desloca, de forma específica e competitiva, a benzodiazepina de seus receptores centrais, revertendo a sedação causada por ela. Pesquisou-se o antagonismo do flumazenil ao flunitrazepam em 24 pacientes de ambos os sexos, ASA I ou II, com idade entre 19 e 58 anos, e peso entre 46 e 79 kg. Receberam como medicação pré-anestésica, por via oral, flunitrazepam, 2 mg (22 pacientes) ou 1 mg (2 pacientes), foram submetidos a cirurgias sob bloqueio espinhal e sedação (EV) com flunitrazepam 2 a 4 mg. Após administração de flumazenil (EV) 0,2 mg e, quando necessário, 0,1 mg por minuto até a dose de 0,4 mg, houve reversão do efeito sedativo da benzodiazepina pelo flumazenil e notável melhora na orientação, dos pacientes no tempo e no espaço. A volta à sedação ocorreu em 12% dos pacientes após 2 horas. Não houve reações adversas ao flumazenil.

Unitermos: ANTAGONISTAS: flumazenil; BENZODIAZEPÍNICOS: flunitrazepam; RECUPERAÇÃO PÓS-ANESTESIA; SEDAÇÃO: endovenosa; TÉCNICAS ANESTÉSICAS: Regional: peridural, subaracnóidea

Castiglia YMM, Vianna PTG, Braz JRC, Vane LA, Módolo NSP, Ganem EM - Antagonismo del Flumazenil com el Flunitrazepam

El flumazenil es una imidazobenzodiazepina que desloca de forma especi-

fica y competitiva la benzodiazepina de sus receptores centrales revertiendo la sedación que ella provoca. Fue indagado el antagonismo del flumazenil con el flunitrazepam en 24 pacientes de ambos sexos, ASA I o II, con edad entre 19 y 58 años; y peso entre 46 y 79 kg. Recibieron como medicación pre-anestésica flunitrazepam por via oral 2 mg (22 pacientes) o 1 mg (2 pacientes). Estos pacientes se sometieron a cirurgías con anestesia espinal y sedación (EV) con flunitrazepam 2 a 4 mg. Posteriormente a la administración de flumazenil (EV) de 0,2 mg y, cuando fue necesario 0,1 mg por minuto hasta obtener una dosis de 0,4

AGRADECIMENTOS

Aos Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A. pelo apoio a essa pesquisa clínica e pelo fornecimento do flumazenil.

mg; se revertió el efecto sedativo de la benzodiazepina por el flumazenil y hubo una considerable mejoría en la orientación en el tiempo y en el espacio de los pacientes. El retorno a la sedación ocurrió después de 2 horas en el 12% de los pacientes. No hubo reacciones adversas al flumazenil.

REFERÊNCIAS

01. Bradgen RN, Goa KL - Flumazenil. A preliminary review of its benzodiazepine antagonist properties, intrinsic activity and therapeutic use. *Drugs*, 1988; 35: 448-467.
02. Amrein R, Hetzel W - Pharmacology of ICU frequent use drugs: midazolam and flumazenil. *Intensive Care Med*, 1991; 17: S1-S10.
03. Bianchi G, Stenier P - A clinical double-blind study of flumazenil, antagonist of benzodiazepines, in loco-regional anesthesia. *Acta Anaesth Belg*, 1992; 43: 121-129.
04. Klotz U, Ziegler G, Reiman I W - Pharmacokinetics of the selective benzodiazepine antagonist RO 15-1788 in man. *Eur J Clin Pharmacol*, 1984; 27: 115-117.
05. Klotz U, Kant J - Pharmacokinetics and clinical use

- of flumazenil. *Clin Pharmacokinet*, 1988; 14: 1-12.
06. Haefely W - Benzodiazepines. *Int Anesthesiol Clin*, 1988; 26: 262-272.
07. Camu F - Lanexat experience in anesthesiology. *Acta Anaesth Belg*, 1989; 40: 17-22.
08. Claeys M A, Camu F, Schneider I, Gepts E - Reversal of flunitrazepam with flumazenil: duration of antagonist activity. *Eur J Anaesthesiol*, 1988; 5 (Suppl 2): 209-219.
09. Lauven P M, Schwilden H, Stoeckel H, Greenblatt D J - The effects of a benzodiazepine antagonist RO 15-1788 in the presence of stable concentrations of midazolam. *Anesthesiology*, 1985; 63: 61-64.
10. Breimer L T M, Hennis P J, Bovill J G, Spierdijk J - The efficacy of flumazenil vs physostigmine after midazolam- alfentanil anaesthesia in man. *Eur J Anaesthesiol*, 1988; Suppl. 2: 109-116.
11. Dunton A W, Schwan E, Pitman V, McGrath J, Hendler J, Siegel J - Flumazenil: US clinical pharmacology studies. *Eur J Anaesthesiol*, 1988; Suppl. 2: 81-95.
12. Darragh A, Lambe R, Kenny M, Brick I, Taaffe W, O'Boyle C - RO 15-1788 antagonizes the central effects of diazepam without altering diazepam bioavailability. *Br J Clin Pharmacol*, 1982; 14: 677-682.
13. Raedar J C, Hole A, Arnulf V, Hougens-Grynne B - Total intravenous anaesthesia with midazolam and flumazenil in out patient clinics. A comparison with isoflurane or thiopentone. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1987; 31: 634-641.
14. Riishede L, Krogh B, Lyhne-Nielsen J, Freughen I, Mikkelsen B D - Reversal of flunitrazepam sedation with flumazenil. A randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1988; 32: 433-436.