

BMJ Best Practice

Superdosagem de benzodiazepínicos

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	5
Prevenção	7
Prevenção primária	7
Rastreamento	7
Diagnóstico	9
Caso clínico	9
Abordagem passo a passo do diagnóstico	9
Fatores de risco	10
Anamnese e exame físico	12
Exames diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	14
Tratamento	16
Abordagem passo a passo do tratamento	16
Visão geral do tratamento	17
Opções de tratamento	18
Acompanhamento	20
Recomendações	20
Complicações	20
Prognóstico	20
Diretrizes	21
Diretrizes de diagnóstico	21
Diretrizes de tratamento	21
Nível de evidência	22
Referências	23
Aviso legal	26

Resumo

- ♦ Os benzodiazepínicos (BZDs) são os medicamentos prescritos com maior frequência para ansiedade, sedação e indução do sono. A superdosagem pode ser intencional, em pacientes suicidas; acidental, em combinação com outros depressivos do sistema nervoso central (SNC), como bebidas alcoólicas e opioides, e em idosos; e, ocasionalmente, por uso errôneo de medicamento. Idosos, que comumente apresentam redução da depuração de medicamentos e polimedicação, estão sob risco especialmente alto de superdosagem.
- ♦ A característica principal é a sedação excessiva com sinais vitais não perceptíveis e amnésia anterógrada. Doses maiores podem causar coma e depressão respiratória.
- ♦ O tratamento da superdosagem é feito por meio de manejo dos sintomas, não por ensaio quantitativo. O manejo do quadro agudo consiste na manutenção das vias aéreas, da respiração e do suporte hemodinâmico, bem como na exclusão de outros diagnósticos. Pode ser necessária ventilação assistida.
- ♦ É raro ocorrer morte. A maioria das mortes por superdosagem de BZDs decorre da depressão respiratória, como um resultado da superdosagem com mistura de BZDs e outros depressores respiratórios, principalmente bebidas alcoólicas e opioides.
- ♦ O antagonista de BZDs flumazenil pode ser usado em pacientes nos primeiros episódios ou com uso infrequente de BZDs, para reverter a depressão do SNC. É contraindicado em pacientes com dependência de BZDs, devido ao risco de provocar convulsões. Os riscos associados ao seu uso frequentemente ultrapassam os benefícios.

Definição

A superdosagem de benzodiazepínicos (BZDs) ocorre quando são ingeridas quantidades excessivas de medicamentos que contêm BZD. Conhecidos como tranquilizantes ou soníferos, os BZDs são prescritos como sedativos, ansiolíticos, hipnóticos e anticonvulsivantes. Os BZDs são amplamente utilizados de forma abusiva. A superdosagem aguda caracteriza-se por excesso de sedação com comprometimento do estado mental e redução da estabilidade postural e dos reflexos. Embora os BZDs sejam medicamentos relativamente seguros, a superdosagem aguda pode causar depressão respiratória, que pode levar ao coma e, excepcionalmente, à morte.[1] O diagnóstico é sugerido pela história e pela exclusão de outras etiologias. O uso excessivo crônico aumenta o risco de muitas outras patologias.

Epidemiologia

Desde o surgimento na década de 1950, os benzodiazepínicos (BZDs) tornaram-se populares para tratar vários distúrbios clínicos e como uma droga de abuso. Os BZDs são os medicamentos hipnóticos ou sedativos mais comuns usados como drogas recreativas, além das bebidas alcoólicas.

Os estudos epidemiológicos do uso de BZDs variam conforme a amostra da população. O estudo EVA na França mostrou que a taxa de incidência do uso de BZDs em idosos era de 4.7/1000 pessoas-meses.[3] Cerca de 10% da população de idosos dos EUA usa BZDs regularmente, na maioria das vezes para finalidades sedativas e ansiolíticas.[4] Isso representa até 36% de adultos que recebem tratamento para depressão em contexto de cuidados de saúde mental.[5] Os BZDs são prescritos para 30% a 74% dos pacientes com transtorno do estresse pós-traumático (TEPT), a despeito de haver pesquisas mostrando que os BZDs são ineficazes na prevenção e no tratamento do TEPT.[6]

O uso de BZDs é maior entre os brancos que em outros grupos étnicos. O número de mulheres que usam BZDs é o dobro do número de homens. Sedativos, ansiolíticos e hipnóticos são comumente prescritos para pessoas na sexta e sétima décadas de vida. Relatou-se uma prevalência de uso de BZDs com variação de 3.9% em adultos de meia-idade e idosos no Brasil até 35.9% em pessoas com 65 anos de idade ou mais no Canadá.[7] [8] Há evidências sugerindo que, em idosos, com ou sem doença de Alzheimer, o uso de BZDs pode aumentar o risco de acidente vascular cerebral (AVC) e fratura do quadril.[9] [10] [11]

O uso sem recomendação médica de BZDs é mais elevado em pessoas com 18 a 25 anos de idade, com taxas de 0.7% a 1.9%.[12] São usados frequentemente por pessoas que abusam de bebidas alcoólicas; até 40% delas relatam automedicação intermitente ou concomitante com BZDs.

Com relação ao uso de substâncias ilícitas, os BZDs substituíram consideravelmente os barbitúricos, a metaqualona e a glutetímida para sedação e ansiólise, bem como para induzir o sono. Os BZDs são preferidos em relação a agentes mais antigos, tanto clinicamente quanto para fins recreativos, em virtude de um perfil de segurança muito maior e a um menor risco de toxicidade grave com superdosagem.[12]

Apesar da segurança, é comum ocorrer superdosagem de BZDs, principalmente com comportamento suicida e em conjunto com abuso de opioides.[13] Os BZDs são responsáveis por aproximadamente 31% das superdosagens fatais envolvendo medicamentos prescritos nos EUA, ao passo que 75% dessas superdosagens fatais envolvem opioides.[14] Na Inglaterra, os BZDs estão relacionados, na maioria das vezes, a casos de lesões autoinfligidas intencionais em uma idade avançada.[15] Essa tendência também é observada na Austrália, onde uma associação entre prescrição de benzodiazepínicos e autointoxicação intencional foi relatada em idosos.[16]

Etiologia

Os benzodiazepínicos são os medicamentos prescritos com maior frequência para ansiedade, sedação e indução do sono. A superdosagem pode ser intencional, em pacientes suicidas; acidental, em combinação com outros depressivos do sistema nervoso central (SNC), como bebidas alcoólicas e opioides; e ocasionalmente em idosos, por uso errôneo de medicamento (administrado pelo paciente ou iatrogênico).

Fisiopatologia

Ao serem ingeridos, os benzodiazepínicos (BZDs) são bem absorvidos a partir do trato gastrointestinal e entram na corrente sanguínea rapidamente. A administração concomitante de bebidas alcoólicas aumenta a taxa e a extensão da absorção, ao passo que as apresentações de antiácidos que contêm magnésio ou alumínio irão reduzir e retardar a absorção. O lorazepam é frequentemente administrado por via sublingual, atingindo a intensidade máxima em até 60 minutos. A injeção intramuscular (IM) é mais variável quanto ao início dos efeitos clínicos. A absorção IM é mais errática com os BZDs altamente lipofílicos, como o diazepam, e mais estável nos BZDs pouco lipofílicos, como o lorazepam. É importante observar que, surpreendentemente, a meia-vida dos BZDs não é compatível com a duração da ação: o diazepam tem meia-vida longa, mas a duração de sua ação é curta; em contrapartida, o lorazepam tem meia-vida curta, mas uma duração do pico de ação relativamente mais longa.

No soro, >70% dos BZDs são ligados à proteína e não são disponibilizados para produzir um efeito clínico. A fração não ligada atravessa a barreira hematoencefálica e interage com os receptores neuronais dos BZDs no sistema nervoso central (SNC). Portanto, pacientes mais velhos ou debilitados, crianças e pacientes com doença hepática ou hipoalbuminemia apresentam maior risco de superdosagem.

Os BZDs aumentam a atividade do neurotransmissor inibidor ácido gama-aminobenzoico (GABA) no SNC. Os receptores do GABA estão localizados em neurônios pós-sinápticos. A ligação de uma molécula de BZD a um local no complexo do receptor do GABA potencializa o efeito inibitório do GABA. Os efeitos clínicos dependem da localização dos neurônios do GABA no SNC e incluem indução de sono, inibição de excitação, ansiólise, outras ações sedativas/hipnóticas e anticonvulsivantes e depressão generalizada do SNC.

Os BZDs podem ser diretamente ativos ou ter metabólitos ativos, ou os dois. Os BZDs são metabolizados através da desmetilação ou conjugação com o glucoronídeo, ou são hidroxilados no fígado. Alguns dos metabólitos ativos têm meia-vida maior que o composto original. Em geral, aqueles com metabólitos ativos têm maior duração dos efeitos clínicos.

A superdosagem de BZDs ocorre quando o efeito do medicamento é além do clinicamente desejado; portanto, a superdosagem não é um valor quantitativo nem um grau de efeito, mas, sim, um efeito determinado subjetivamente que é excessivo. Uma sedação leve consequente de uma tentativa de suicídio é considerada superdosagem, enquanto que uma sedação mais profunda em um paciente pré-cirúrgico pode ser considerada satisfatória. A superdosagem é definida como uma sedação excessiva do SNC.

Devido à variabilidade dos efeitos, a sedação excessiva causada pelos BZDs pode manifestar-se de várias formas, inclusive como depressão respiratória, coma e morte. A superdosagem, mesmo com sedação excessiva, não é definida por exame quantitativo no sangue ou na urina; pacientes tolerantes podem ter exames excepcionalmente altos, ainda que apresentem um efeito pequeno. Outros pacientes podem apresentar sedação excessiva decorrente de fatores individuais, interação com medicamentos ou comorbidade.

Os mecanismos celulares subjacentes à dependência de BZDs não foram completamente esclarecidos. Demonstrou-se que os receptores metabotrópicos de glutamato (mGluRs) estão envolvidos na fisiopatologia de dependência e abstinência. O efeito inibitório dos ligantes de mGluR não seletivos sobre a atividade do adenilato ciclase foi diminuído em camundongos que apresentaram sinais de abstinência de BZD. Os níveis de expressão do RNAm de mGluR2 e mGluR3 foram reduzidos no córtex cerebral de camundongos pré-tratados com diazepam ou alprazolam. Portanto, uma redução na expressão das subunidades de mGluRs do grupo II pode estar envolvida no desenvolvimento da dependência de BZD.^[17]

Prevenção primária

Embora os benzodiazepínicos (BZDs) sejam geralmente destinados ao uso de curto prazo, a proporção de pacientes em tratamento com BZD de longo prazo aumenta com a idade de 14.7% (18-35 anos) a 31.4% (65-80 anos). Em todas as faixas etárias, cerca de 25% dos indivíduos recebendo BZD utilizavam BZD de ação prolongada.[21] Alguns investigadores atribuem as prescrições de longo prazo a médicos da atenção primária que são pressionados por pacientes solicitando medicamentos hipnóticos e ansiolíticos e que têm extrema dificuldade de persuadir esses pacientes a adotar abordagens não farmacológicas.

O uso de BZDs resulta em dependência e tolerância em pouco tempo. Eles somente devem ser prescritos por um tempo limitado. No entanto, muitos médicos tendem a desrespeitar essa recomendação.

O uso crônico de BZDs causa diversos efeitos colaterais, incluindo comprometimento cognitivo, quedas, dependência e tolerância. O uso crônico também é associado a aumento do risco de envolvimento em acidente de trânsito:[22]

- Usuários crônicos de BZD apresentam um risco ajustado de 3.15 (intervalo de confiança [IC] de 95% 2.37 a 4.20) de tumores cerebrais benignos comparados aos não usuários.[23] A doença pulmonar obstrutiva crônica está presente em aproximadamente um terço de todos os usuários de BZD, que também costumam ser tratados com medicamentos para insônia, ansiedade, depressão e dispneia, o que aumenta significativamente o risco de interações medicamentosas.
- Como os BZDs são depressores respiratórios, os médicos devem estar alerta quanto às possibilidades de dispneia refratária[24] e doença de Alzheimer.[25]
- O uso de BZD, especialmente em idosos, aumenta o risco de fratura do quadril; o risco aumenta em 60% nas 2 primeiras semanas de uso e 80% após 1 mês.
- Pacientes com uso crônico de BZD frequentemente relatam redução significativa na qualidade de vida com comprometimento físico e emocional. O uso excessivo, em particular, reduz a qualidade de vida e o funcionamento social do paciente e resulta em altos níveis de sofrimento psíquico.[22]
- Mais dependência ou vício estão associados a maior neuroticismo, introversão e mecanismos de enfrentamento menos eficazes a eventos cotidianos adversos.[26]

Embora a tolerância a BZD seja comum, isso geralmente não resulta em uma necessidade de aumento da posologia em pacientes estáveis.[27] Portanto, pacientes que necessitam de aumento da posologia devem ser examinados quanto a evidências de abuso ou uso recreativo.

Como um em cada dez estudantes do ensino médio tem, segundo relatos, tomado BZDs prescritos, de forma médica ou não médica, as prescrições para adolescentes devem ser monitoradas rigorosamente, armazenadas com segurança e descartadas adequadamente para reduzir a mudança de aplicação dos BZDs.[28]

Para tratamento ambulatorial de abstinência de BZD, recomenda-se que o medicamento seja substituído por uma dose equivalente de outro BZD com um efeito intermediário ou de ação prolongada. Depois, a dose deve ser reduzida semanalmente.[29]

Rastreamento

Em situação de superdosagem aguda, a maioria dos toxicologistas sugere que o rastreamento de benzodiazepínicos (BZDs) não é adequado. Os exames de rastreamento por imunoensaio para BZDs normalmente usados em ambientes de pronto-socorro apresentam muitos resultados falso-positivos e falso-negativos; assim, devem ser desencorajados. A maioria dos exames para BZDs detectam apenas alguns metabólitos de BZDs (desmetildiazepam ou oxazepam), mas muitos BZDs são metabolizados para outras substâncias e, portanto, não costumam ser detectados.[30] Portanto, exames negativos de rastreamento não excluem a superdosagem de BZDs. Além disso, uma vez que a meia-vida de muitos BZDs é longa, um rastreamento positivo detecta apenas o uso de BZDs em algum tempo no passado (às vezes, até mesmo em semanas prévias) e não é útil no diagnóstico de superdosagem aguda.

Quando ocorre o envolvimento de questões legais, em vez de um quadro de superdosagem aguda - por exemplo, um motorista suspeito de um crime de “dirigir sob influência” ou abuso de BZDs - os exames de BZDs são baseados no imunoensaio colorimétrico e podem ser realizados com amostras de sangue ou urina. Nos EUA, em caso de exame de rastreamento positivo, uma amostra deve ser enviada a um laboratório qualificado pelo National Institute on Drug Abuse (NIDA), para um exame de confirmação. Geralmente, o exame é realizado com amostras de urina. O valor de corte definido pelo NIDA para um exame positivo de BZDs nestes casos é 200 nanogramas/mL. Em outros países, deve-se obedecer aos protocolos locais adequados. É permitido um valor mínimo para proteger as pessoas que são expostas acidentalmente a pequenas quantidades, como uma enfermeira que derrama uma quantidade muito pequena nas mãos e absorve uma pequena parte. Somente deverá considerar-se que o paciente tem um exame positivo se o exame de confirmação for positivo.[2]

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 24 anos de idade é trazida ao pronto-socorro por sua colega, preocupada com a possibilidade de que ela tenha ingerido uma quantidade excessiva de "comprimidos para dormir". Ela está desesperada devido a um relacionamento e admitiu ter tomado uma quantidade desconhecida de comprimidos uma hora antes. Antes da ingestão, ela bebeu aproximadamente 2 a 3 taças de vinho. Ao ser examinada, a paciente apresentava fala indistinta e ataxia, mas estava orientada, com pontuação de 12 na Escala de Coma de Glasgow. Seu exame físico estava normal, sem sinais neurológicos focais. Os registros clínicos mostram que a paciente teve prescrição de alprazolam para ataques de pânico. Além do consumo de bebidas alcoólicas, ela nega a ingestão concomitante de outras substâncias e nega outras morbidades.

Outras apresentações

Pacientes com superdosagem de benzodiazepínicos (BZDs) podem chegar ao pronto-socorro em um estado obnubilado. Havendo pouca ou nenhuma história, caso contrário, o paciente pode ser conhecido como uma pessoa saudável. Se o paciente for trazido por um amigo ou parente, poderão ser colhidas informações vagas a respeito de seu estado emocional ou da descoberta de frascos de soníferos vazios. Medicamentos cujos nomes têm som parecido - clonidina (usada para tratar hipertensão e transtorno de déficit da atenção com hiperatividade [TDAH]), clozapina (usada para tratar esquizofrenia) e clonazepam - podem ser confundidos, com consequências perigosas. Se um paciente que estiver tomando um dos dois medicamentos tomar o medicamento incorreto e tentar ingerir uma posologia equivalente (400 mg/dia de clozapina e ≥ 0.5 mg/dia de clonazepam), pode ocorrer uma superdosagem grave.

Outra apresentação pode ser causada pela administração de flunitrazepam, um BZD potente que, muitas vezes, é dado às escondidas às vítimas, com intuito de assalto ou estupro. É o favorito dos criminosos não apenas por ser um sedativo de rápida ação e poderoso, que pode ser facilmente disfarçado em uma bebida, mas também por ser um amnésico poderoso, dificultando assim acusações e instauração de processo. O flunitrazepam está proibido nos EUA como substância controlada da tabela I, mas é amplamente comercializado em alguns países pela Roche, sob o nome comercial de Rohypnol. É também uma droga recreativa popular, com nomes de rua como Roofies, Roach e Mexican Valium.^[2] O paciente pode comparecer ao pronto-socorro indicando que foi drogado e que esteve sozinho em um bar na noite anterior. O paciente também pode relatar que não se lembra de nada da noite anterior e notou que seu dinheiro foi roubado, ou sinais de ataque físico ou sexual.

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A superdosagem de benzodiazepínicos (BZDs) geralmente é determinada pela história do paciente, pelo relato do próprio paciente ou por evidências circunstanciais, como prescrições de BZDs, história de doença psiquiátrica ou superdosagem prévia. Os aspectos principais para efetuar o diagnóstico são sinais e sintomas de inibição do sistema nervoso central (SNC), principalmente torpor sem complicações de sinais vitais e inexistência de sinais focais no exame neurológico.

Avaliação clínica

A ataxia e o estado mental alterado são as características mais comuns, mas os sintomas e sinais podem ser inespecíficos e altamente variáveis. Os sinais típicos de depressão do SNC incluem fala indistinta, falta de coordenação, marcha instável e comprometimento da atenção ou memória, principalmente perda de memória anterógrada (deve-se perguntar aos pacientes sobre eventos recentes desde a exposição, como quem os levou para o hospital e de que forma). Outros sinais físicos podem incluir nistagmo e redução dos reflexos profundos tendinosos. Sinais mais sutis do comprometimento do estado mental incluem comportamento ou julgamento inadequado e humor lábil.

A superdosagem também pode ocorrer com estimulação paradoxal, principalmente em pacientes com transtornos psiquiátricos, hiperativos ou agressivos.

Investigações laboratoriais

Geralmente, são feitos os primeiros exames para excluir outras causas e devem incluir uma determinação rápida, à beira do leito, de glicose, oximetria de pulso, hemograma completo, perfil bioquímico sérico, nível sérico de etanol, exame toxicológico da urina e eletrocardiograma (ECG). Eles são normais em superdosagem pura de BZDs e qualquer anormalidade deve imediatamente dar início a investigações adicionais, se necessário. Uma depressão do SNC pode significar uma depressão respiratória; portanto, os pacientes com níveis deteriorantes de consciência devem ser observados de perto em relação a deterioração na saturação de oxigênio.

Não há critérios padrões para o diagnóstico de superdosagem de BZDs. O diagnóstico é feito pela história, pelo exame físico, bem como pela exclusão de outras causas. Os exames de rastreamento por imunoensaio para BZDs que são normalmente usados em ambientes de pronto-socorro apresentam muitos resultados falso-positivos e falso-negativos; assim, o seu uso deve ser desencorajado.^[30] A maioria dos exames de rastreamento para BZDs detectam apenas alguns metabólitos de BZDs (são eles, desmetildiazepam ou oxazepam); assim, muitos BZDs não são detectados rotineiramente. Portanto, exames negativos de rastreamento não excluem a superdosagem de BZDs. Além disso, uma vez que a meia-vida de muitos BZDs e seus metabólitos é longa, um rastreamento positivo detecta apenas o uso de BZDs em algum período no passado (às vezes, até mesmo em semanas anteriores) e não é útil no diagnóstico de superdosagem aguda.

Ensaio terapêutico com flumazenil

A resolução da depressão do SNC após a administração de flumazenil confirma a superdosagem de BZDs. O ensaio de flumazenil deve ser reservado para pacientes nos primeiros episódios ou com uso pouco frequente de BZDs que apresentam depressão do SNC e suspeita de superdosagem de BZDs. Não deve ser usado em pacientes que sabidamente ou suspeita-se que estejam tomando BZDs há muito tempo, nem em pacientes que sabidamente tomam medicamentos que podem aumentar o risco de convulsão, como antidepressivos tricíclicos. O flumazenil pode provocar convulsão em pacientes que apresentam história de convulsões, são dependentes de BZDs ou tomam antidepressivos tricíclicos.^[31] ^[32] Também pode causar disritmias em pacientes que tomam medicamentos pró-disríticos, como antidepressivos tricíclicos ou carbamazepina.

Fatores de risco

Fortes

depressão

- Devem ser feitas perguntas aos pacientes sobre depressão ou história de depressão e ideação suicida.

história de drogas ilícitas ou consumo de bebidas alcoólicas

- Isto coloca o paciente em risco de superdosagem acidental e intencional.
- Muitos pacientes dependentes de opioides também usam benzodiazepínicos (BZDs) regularmente, o que aumenta o risco de superdosagem dos dois medicamentos.[18] [19] Os pacientes que usam medicamentos de abuso ou são dependentes de bebidas alcoólicas, muitas vezes, usam medicamentos em combinação, como BZDs, e podem ter história de depressão ou tentativas de suicídio.

erro na administração do medicamento

- É bastante comum em pacientes que se automedicam, mas também em ambientes hospitalares.[2]

comorbidade

- A superdosagem é mais provável com idade avançada e uma função hepática diminuída.

história de uso de BZDs

- Os BZDs podem ser prescritos para várias condições, como ansiedade e dor.

história de ingestão de vários medicamentos ou de substâncias desconhecidas

- As substâncias mais comuns incluem bebidas alcoólicas, opioides, como analgésicos, e anti-histamínicos, como a difenidramina.

comportamento ou ideação suicida

- Devem ser pesquisados eventos recentes na vida, tentativas prévias ou ideação de suicídio e sinais físicos de episódios prévios, como marcas de corte.

idade avançada

- Idosos, que comumente apresentam redução da depuração de medicamentos e polimedicação, estão sob risco especialmente alto de superdosagem.

Fracos**interação medicamentosa**

- Improvável, exceto com ingestão recreativa concomitante de substâncias, principalmente bebidas alcoólicas e outros depressores do sistema nervoso central (SNC).[20]

suscetibilidade biogenética

- Não se conhece muito bem o risco, embora uma variação individual considerável possa sugerir uma predisposição genética a superdosagem.

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem: depressão, história de uso de drogas ilícitas ou bebidas alcoólicas, erro na administração do medicamento, comorbidade, história de uso de benzodiazepínicos (BZDs), comportamento ou ideação suicida e história de ingestão de vários medicamentos ou substâncias desconhecidas.

comprometimento do estado mental (comum)

- Comprometimento de atenção ou memória, principalmente perda de memória anterógrada. Deve-se perguntar ao paciente sobre eventos recentes desde a exposição, como quem o levou para o hospital e de que forma. Sinais mais sutis do comprometimento do estado mental incluem comportamento ou julgamento inadequado e humor lábil.

torpor, fala indistinta, ataxia (comum)

- Os BZDs causam inibição do sistema nervoso central (SNC) e os pacientes apresentam características semelhantes às de intoxicação.

coma (incomum)

- Doses maiores podem levar ao coma.

depressão respiratória (incomum)

- Muito incomum com ingestão isolada de BZDs; comum em combinação com outros agentes.

Outros fatores de diagnóstico

redução dos reflexos tendinosos profundos (comum)

- Como um sedativo do SNC, uma superdosagem de BZDs pode reduzir os reflexos profundos tendinosos ou, com menos frequência, ocasionar hiper-reflexia em decorrência de excitação paradoxal. Qualquer uma das duas respostas pode contribuir para a ataxia e é útil na avaliação do SNC.

nistagmo (incomum)

- O nistagmo patológico é o resultado de danos causados a um ou mais componentes do sistema vestibular, como o canal semicircular, os órgãos otólitos e o vestibulocerebelo. Ainda que os BZDs não comprometam especificamente o aparelho vestibular, eles podem causar uma diminuição da função, devido ao comprometimento generalizado do SNC, incluindo do nervo vestibulococlear.[33]

estimulação paradoxal (incomum)

- Raramente, os pacientes com transtornos hiperativos, agressivos ou psiquiátricos podem ficar extremamente agitados.

Exames diagnóstico

Primeiros exames a serem solicitados

Exame	Resultado
oximetria de pulso <ul style="list-style-type: none"> Deve ser monitorada a saturação de oxigênio, caso haja alguma característica de depressão do sistema nervoso central (SNC), uma vez que esta pode coexistir com a depressão respiratória. 	normal em superdosagem leve
Hemograma completo <ul style="list-style-type: none"> Realizado em todos os pacientes com suspeita de superdosagem, como parte da triagem básica. 	normal
perfil bioquímico sérico com glicose sanguínea <ul style="list-style-type: none"> Realizado em todos os pacientes com suspeita de superdosagem, como parte da triagem básica. 	normal
etanol sérico <ul style="list-style-type: none"> As bebidas alcoólicas são ingeridas normalmente com superdosagem de benzodiazepínicos (BZDs). Também são um supressor do SNC. 	elevado, em caso de ingestão concomitante de bebidas alcoólicas
exame toxicológico da urina <ul style="list-style-type: none"> Necessário para excluir a ingestão concomitante de outros medicamentos ou substâncias ilícitas. 	resultado negativo com superdosagem pura de BZDs; o resultado positivo indica ingestão concomitante de outros medicamentos ou substâncias ilícitas
eletrocardiograma (ECG) <ul style="list-style-type: none"> Realizado em todos os pacientes com suspeita de superdosagem, como parte da triagem básica para excluir outras causas de sintomas. 	normal
ensaio terapêutico com flumazenil <ul style="list-style-type: none"> Reservado para pacientes nos primeiros episódios ou com uso pouco frequente de BZDs que apresentam depressão do SNC e suspeita de superdosagem de BZDs. O flumazenil pode provocar convulsão em pacientes que apresentam história de convulsões, são dependentes de BZDs ou tomam antidepressivos tricíclicos.^[31] ^[32] Também pode causar disritmias em pacientes que tomam medicamentos pró-disríticos, como antidepressivos tricíclicos ou carbamazepina. 	a resolução dos sintomas confirma a superdosagem de BZDs

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Superdosagem de bebidas alcoólicas ou de medicamentos sedativos ou hipnóticos	<ul style="list-style-type: none"> História de ingestão de medicamento alternativo ou bebidas alcoólicas, frascos de pílulas, sinais de uso de drogas, como marcas de agulha, exalar odor de álcool. 	<ul style="list-style-type: none"> Níveis elevados de etanol sérico ou de outros medicamentos.
Hipoglicemia	<ul style="list-style-type: none"> História de diabetes; o paciente pode estar pálido e suado. 	<ul style="list-style-type: none"> Glicose sérica <2.8 mmol/L (<50 mg/dL).
Hiponatremia	<ul style="list-style-type: none"> Anormalidades metabólicas graves, como hiponatremia, podem causar coma, mas não se confundiriam normalmente com superdosagem de benzodiazepínicos (BZDs), uma vez que, geralmente, existe uma história de doença prévia. 	<ul style="list-style-type: none"> Sódio sérico <135 mmol/L (<135 mEq/L).
Coma hiperosmolar	<ul style="list-style-type: none"> Anormalidades metabólicas graves, como coma hiperosmolar, podem causar coma, mas não se confundiriam normalmente com superdosagem de BZDs, uma vez que, geralmente, existe uma história de doença prévia, como a diabetes. 	<ul style="list-style-type: none"> Osmolalidade sérica >320 mmol/kg (>340 mOsm/kg). Glicose sérica >33.3 mmol/L (>600 mg/dL).
Acidente vascular cerebral (AVC)	<ul style="list-style-type: none"> Não deve haver dificuldade para distinguir as causas neurológicas focais do coma, como AVC, uma vez que deve haver uma história de deficit neurológico em rápido desenvolvimento e sinais neurológicos focais no exame. 	<ul style="list-style-type: none"> A tomografia computadorizada (TC) e a ressonância nuclear magnética (RNM) mostram uma área de isquemia ou infarto.
Meningite	<ul style="list-style-type: none"> O diagnóstico de meningite é sugerido normalmente por uma história típica de febre, cefaleia e rigidez de nuca e não deve ser confundido com a superdosagem de BZDs, exceto em caso de coma indiferenciado. 	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente, apresentam anormalidades do líquido cefalorraquidiano (LCR), como proteína elevada. A RNM ou a TC cerebral pode revelar complicações, como edema cerebral.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Encefalite	<ul style="list-style-type: none"> Distúrbio grave, complexo e potencialmente fatal com causas infecciosas e não infecciosas. Os pacientes, geralmente, apresentam início agudo de febre e estado mental alterado; características típicas incluem cefaleia, convulsão e sinais neurológicos focais. A encefalite não deve ser confundida com a superdosagem de BZDs, exceto em caso de coma indiferenciado. 	<ul style="list-style-type: none"> Muitas vezes, os achados do líquido cefalorraquidiano (LCR) e da RNM cerebral refletem a etiologia subjacente.
Estado pós-ictal	<ul style="list-style-type: none"> O retardo psicomotor ou outra forma de depressão do sistema nervoso central (SNC) após a convulsão pode ser confundido com a superdosagem de BZDs, embora a história de transtorno convulsivo, geralmente, esteja presente. 	<ul style="list-style-type: none"> O eletroencefalograma (EEG) pode apresentar sinais de convulsão recente, mas o diagnóstico geralmente é clínico.

Abordagem passo a passo do tratamento

A maioria dos pacientes com superdosagem pura de benzodiazepínicos (BZDs) apresentam depressão leve do sistema nervoso central (SNC), principalmente uma sedação sem depressão respiratória. Após a confirmação do diagnóstico, eles precisam apenas de observação até que o metabolismo dos BZDs conduza a uma recuperação natural.^[20]

Cuidados de suporte

O tratamento clínico de superdosagem é feito com o manejo dos sintomas. O manejo do quadro agudo consiste na manutenção das vias aéreas, da respiração e do suporte hemodinâmico, bem como na exclusão de outros diagnósticos. Se houver depressão cardiorrespiratória, é improvável que seja superdosagem pura de BZDs e o tratamento deve focar-se no suporte cardiorrespiratório e hemodinâmico, bem como no tratamento de outras causas, como excesso de bebidas alcoólicas ou superdosagem de opioides. Pode ser necessária ventilação assistida.^[34]

Flumazenil

A superdosagem pura de BZDs raramente apresenta risco de vida. Portanto, o tratamento é principalmente de suporte até o desaparecimento dos sintomas. Pode ser necessário um eventual suporte respiratório. O flumazenil reverte a depressão do SNC, mas não reverte satisfatoriamente a depressão respiratória. Os riscos associados ao flumazenil frequentemente ultrapassam os benefícios.

O flumazenil pode ser usado em pacientes nos primeiros episódios ou com uso pouco frequente de BZDs, em que a probabilidade de superdosagem de BZDs é alta e não há contraindicações conhecidas.^{1[B]Evidence} É contraindicado em pacientes com dependência de BZDs, devido ao risco de provocar convulsões. Também deve ser evitado em pacientes de quem se tem conhecimento que tomam medicamentos que podem aumentar o risco de convulsão, como antidepressivos tricíclicos, e no caso de ingestão concomitante de outros depressivos respiratórios ou de coma indiferenciado. Além disso, o flumazenil pode revelar disritmias em pacientes que também tomam medicamentos pró-disríticos (por exemplo, antidepressivos tricíclicos ou carbamazepina). Portanto, deve ser administrado junto com o monitoramento do eletrocardiograma (ECG), se a história for vaga e os resultados toxicológicos ainda não estiverem disponíveis. Além disso, deve haver um medicamento anticonvulsivo disponível imediatamente, em caso de desencadear uma convulsão. O flumazenil tem meia-vida menor que a maioria dos BZDs; portanto, pode ocorrer rapidamente uma nova sedação após uma recuperação aparente. A ressedação ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes, aumentando o risco de aspiração e morte. É necessário monitoramento rigoroso.^[36]

Lavagem gástrica

A maioria dos autores sugere que não se deve empregar a lavagem gástrica rotineiramente, ou mesmo nunca, no manejo de pacientes intoxicados, devido a graves riscos, como hipóxia, laringoespasma e pneumonia por aspiração.^[37] Provavelmente, os riscos de danos causados pela lavagem gástrica ultrapassam os benefícios em caso de superdosagem pura de BZDs. Em superdosagens de mistura de medicamentos, em caso de ingestão de uma substância extremamente tóxica, pode-se realizar uma lavagem gástrica com extremo cuidado em até 1 hora após a ingestão.

Carvão ativado

Uma vez que, raramente, a superdosagem de BZDs é perigosa e que a maioria dos pacientes não apresenta absorção em até aproximadamente uma hora após a superdosagem, geralmente não se recomenda o uso de carvão ativado para reduzir a absorção.^[38]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		(resumo)
todos os pacientes		
	1a	cuidados de suporte
	adjunto	flumazenil

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

todos os pacientes

1a cuidados de suporte

» O manejo da superdosagem pura de benzodiazepínicos (BZDs) é de suporte e consiste em manutenção das vias aéreas, no monitoramento e suporte cardiorrespiratório, bem como em fluidoterapia intravenosa. Deve-se excluir a superdosagem de mistura de medicamentos e outras causas da depressão do sistema nervoso central (SNC).

» A maioria dos autores sugere que não se deve empregar a lavagem gástrica rotineiramente, ou mesmo nunca, no manejo de pacientes intoxicados, devido a graves riscos, como hipóxia, laringoespasma e pneumonia por aspiração.[37] Provavelmente, os riscos de danos causados pela lavagem gástrica ultrapassam os benefícios em caso de superdosagem pura de BZDs. Em superdosagens de mistura de medicamentos, em caso de ingestão de uma substância extremamente tóxica, pode-se realizar uma lavagem gástrica com extremo cuidado em até 1 hora após a ingestão.

» Uma vez que, raramente, a superdosagem de BZDs é perigosa e que a maioria dos pacientes não apresenta absorção em até aproximadamente uma hora após a superdosagem, geralmente não se recomenda o uso de carvão ativado para reduzir a absorção.[38]

adjunto flumazenil

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **flumazenil**: 0.2 mg por via intravenosa administrado ao longo de 30 segundos; pode administrar uma dose adicional de 0.3 mg após 30 segundos se necessário; doses adicionais de 0.5 mg podem ser administradas em intervalos de 1 minuto se necessário, máximo de 2 mg de dose total

Agudo

» O flumazenil, um antagonista de BZDs, reverte temporariamente a depressão do SNC, mas não reverte satisfatoriamente a depressão respiratória. Pode ser usado para reverter a depressão do SNC em pacientes nos primeiros episódios ou com uso pouco frequente de BZDs, em que a probabilidade de superdosagem de BZDs é alta e não há contraindicações conhecidas.^{1[B]}[Evidence](#)

» Os riscos associados ao flumazenil frequentemente ultrapassam os benefícios. É contraindicado em pacientes com dependência de BZDs, devido ao risco de provocar convulsões. Também deve ser evitado em pacientes de quem se tem conhecimento que tomam medicamentos que podem aumentar o risco de convulsão, como antidepressivos tricíclicos, e no caso de ingestão concomitante de outros depressivos respiratórios ou de coma indiferenciado. Além disso, o flumazenil pode revelar disritmias em pacientes que também tomam medicamentos pró-disríticos (por exemplo, antidepressivos tricíclicos ou carbamazepina).

» O flumazenil tem meia-vida menor que a maioria dos BZDs; portanto, pode ocorrer rapidamente uma nova sedação após uma recuperação aparente. A ressedação ocorre em aproximadamente 30% dos pacientes, aumentando o risco de aspiração e morte. É necessário monitoramento rigoroso.^[36]

» É recomendado o monitoramento do eletrocardiograma (ECG) no momento da administração, se a história for vaga e os resultados toxicológicos ainda não estiverem disponíveis. Além disso, deve haver um medicamento anticonvulsivo disponível imediatamente, em caso de desencadear uma convulsão.

Recomendações

Monitoramento

Após uma superdosagem aguda intencional, os pacientes devem passar por uma avaliação psiquiátrica e acompanhamento, se necessário.

Instruções ao paciente

Deve-se aconselhar que o paciente procure ajuda para parar de usar drogas, caso seja um problema crônico, ou para diminuir a dose de benzodiazepínico, em caso de superdosagem iatrogênica ou não intencional.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
parada respiratória	curto prazo	baixa
<p>Pode ocorrer em caso de grandes superdosagens ou de ingestão concomitante de outros depressores respiratórios.</p> <p>São indicados a ressuscitação e o tratamento de suporte. O flumazenil não deve substituir o suporte respiratório, uma vez que ele reverte irregularmente a depressão respiratória provocada pelos benzodiazepínicos.</p>		
coma	curto prazo	baixa
<p>Pode ocorrer em caso de grandes superdosagens ou de ingestão concomitante de outros depressivos do sistema nervoso central (SNC). São indicados a ressuscitação e o tratamento de suporte. Outras causas são eliminadas pelo rastreamento de drogas e bebidas alcoólicas e por investigações, se necessário.</p>		

Prognóstico

A maioria dos pacientes apresenta uma recuperação física completa após uma superdosagem aguda de benzodiazepínicos, mas é necessário abordar, em muitos casos, os problemas psiquiátricos e sociais que causaram a superdosagem em longo prazo. Os pacientes que apresentam uma superdosagem intencional têm risco de episódios futuros de autolesão deliberada.

Um grande desafio é tratar o abuso ou dependência de longo prazo. Uma extensa revisão de 25 ensaios clínicos incluindo um total de 1666 indivíduos, revelou que a terapia cognitivo-comportamental proporciona benefício limitado, embora não haja evidências suficientes que deem suporte à terapia motivacional ou a outras abordagens comuns no tratamento de abuso ou dependência.^[39]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Sedation in under 19s: using sedation for diagnostic and therapeutic procedures

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2010

Diretrizes de tratamento

Europa

Drug misuse and dependence: UK guidelines on clinical management

Publicado por: Department of Health (UK)

Última publicação em:
2017

Evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from the British Association for Psychopharmacology

Publicado por: British Association for Psychopharmacology

Última publicação em:
2012

Overdose and poisoning in adults

Publicado por: Joint Royal Colleges Ambulance Liaison Committee
Guideline Development Group

Última publicação em:
2006

Overdose and poisoning in children

Publicado por: Joint Royal Colleges Ambulance Liaison Committee
Guideline Development Group

Última publicação em:
2006

Self-harm in over 8s: short-term management and prevention of recurrence

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2011

Nível de evidência

1. Reversão do coma: há evidências de qualidade moderada de que o flumazenil pode ser efetivo na reversão da depressão do sistema nervoso central (SNC) em pacientes que comparecem ao pronto-socorro com coma decorrente de suspeita de intoxicação por medicamento. Isto se sustenta pelo fato de que os benzodiazepínicos (BZDs) são um dos medicamentos mais comumente usados na superdosagem intencional.[\[35\]](#)

Nível de evidência B: Estudos clínicos randomizados e controlados (ECRCs) de <200 participantes, ECRCs de >200 participantes com falhas metodológicas, revisões sistemáticas (RSs) com falhas metodológicas ou estudos observacionais (coorte) de boa qualidade.

Artigos principais

- Gahlinger PM. Club drugs: MDMA, gamma-hydroxybutyrate (GHB), rohypnol, and ketamine. *Am Fam Physician*. 2004;69:2619-2627.
- Spivey WH. Flumazenil and seizures: analysis of 43 cases. *Clin Ther*. 1992;14:292-305.

Referências

- Hojer J, Baehrendtz S. The effect of flumazenil (Ro 15-1788) in the management of self-induced benzodiazepine poisoning. A double-blind controlled study. *Acta Med Scand*. 1988;224:357-365.
- Gahlinger PM. Club drugs: MDMA, gamma-hydroxybutyrate (GHB), rohypnol, and ketamine. *Am Fam Physician*. 2004;69:2619-2627.
- Lechevallier-Michel N, Berr C, Fourrier-Reglat A. Incidence and characteristics of benzodiazepine use in an elderly cohort: the EVA study. *Therapie*. 2005;60:561-566.
- Gleason PP, Schulz R, Smith NL, et al. Correlates and prevalence of benzodiazepine use in community-dwelling elderly. *J Gen Intern Med*. 1998;13:243-250. [Texto completo](#)
- Valenstein M, Khanuja Taylor K, Austin K, et al. Benzodiazepine use among depressed patients treated in mental health settings. *Am J Psychiatry*. 2004;161:654-661. [Texto completo](#)
- Guina J, Rossetter SR, DeRhodes BJ, et al. Benzodiazepines for PTSD: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Pract*. 2015;21:281-303.
- Brunoni AR, Nunes MA, Figueiredo R, et al. Patterns of benzodiazepine and antidepressant use among middle-aged adults: the Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). *J Affect Disord*. 2013;151:71-77.
- Prévile M, Vasiliadis HM, Bossé C, et al. Pattern of psychotropic drug use among older adults having a depression or an anxiety disorder: results from the longitudinal ESA study. *Can J Psychiatry*. 2011;56:348-357. [Texto completo](#)
- Saarelainen L, Tolppanen AM, Koponen M, et al. Risk of hip fracture in benzodiazepine users with and without Alzheimer disease. *J Am Med Dir Assoc*. 2017;18:87:e15-e87;e21. [Texto completo](#)
- Taipale H, Koponen M, Tanskanen A, et al. Use of benzodiazepines and related drugs is associated with a risk of stroke among persons with Alzheimer's disease. *Int Clin Psychopharmacol*. 2017;32:135-141.
- Huang WS, Muo CH, Chang SN, et al. Benzodiazepine use and risk of stroke: a retrospective population-based cohort study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014;68:255-262.

12. Buckley NA, Dawson AH, Whyte IM, et al. Relative toxicity of benzodiazepines in overdose. *BMJ*. 1995;310:219-221. [Texto completo](#)
13. Warner M, Trinidad JP, Bastian BA, et al. Drugs most frequently involved in drug overdose deaths: United States, 2010-2014. *Natl Vital Stat Rep*. 2016;65:1-15. [Texto completo](#)
14. Bachhuber MA, Hennessy S, Cunningham CO, et al. Increasing benzodiazepine prescriptions and overdose mortality in the United States, 1996-2013. *Am J Public Health*. 2016;106:686-688. [Texto completo](#)
15. Hawton K, Bergen H, Casey D, et al. Self-harm in England: a tale of three cities. Multicentre study of self-harm. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2007;42:513-521.
16. Ticehurst S, Carter GL, Clover KA, et al. Elderly patients with deliberate self-poisoning treated in an Australian general hospital. *Int Psychogeriatr*. 2002;14:97-105.
17. Okamoto R, Itoh Y, Murata Y, et al. Reduction of group II metabotropic glutamate receptors during development of benzodiazepine dependence. *Pharmacology*. 2013;91:145-152.
18. Backmund M, Meyer K, Henkel C, et al. Co-consumption of benzodiazepines in heroin users, methadone-substituted and codeine-substituted patients. *J Addict Dis*. 2005;24:17-29.
19. Man LH, Best D, Gossop M, et al. Relationship between prescribing and risk of opiate overdose among drug users in and out of maintenance treatment. *Eur Addict Res*. 2004;10:35-40.
20. Gahlinger PM. *Illegal drugs: A complete guide to their history, chemistry, use and abuse*. New York: Penguin (Plume); 2004.
21. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2015;72:136-142.
22. Lugoboni F, Mirijello A, Faccini M, et al. Quality of life in a cohort of high-dose benzodiazepine dependent patients. *Drug Alcohol Depend*. 2014;142:105-109.
23. Harnod T, Lin CL, Sung FC, et al. An association between benzodiazepine use and occurrence of benign brain tumors. *J Neurol Sci*. 2014;336:8-12. [Texto completo](#)
24. Vozoris NT, Fischer HD, Wang X, et al. Benzodiazepine use among older adults with chronic obstructive pulmonary disease: a population-based cohort study. *Drugs Aging*. 2013;30:183-192.
25. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*. 2014;349:g5205. [Texto completo](#)
26. Konopka A, Pełka-Wysiecka J, Grzywacz A, et al. Psychosocial characteristics of benzodiazepine addicts compared to not addicted benzodiazepine users. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;40:229-235.
27. Willems IA, Gorgels WJ, Oude Voshaar RC, et al. Tolerance to benzodiazepines among long-term users in primary care. *Fam Pract*. 2013;30:404-410. [Texto completo](#)

28. McCabe SE, West BT. Medical and nonmedical use of prescription benzodiazepine anxiolytics among US high school seniors. *Addict Behav.* 2014;39:959-964.
29. Janhsen K, Roser P, Hoffmann K. The problems of long-term treatment with benzodiazepines and related substances. *Dtsch Arztebl Int.* 2015;112:1-7. [Texto completo](#)
30. Wu AH, McKay C, Broussard LA, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines: recommendations for the use of laboratory tests to support poisoned patients who present to the emergency department. *Clin Chem.* 2003;49:357-379. [Texto completo](#)
31. Haverkos GP, DiSalvo RP, Imhoff TE. Fatal seizures after flumazenil administration in a patient with mixed overdose. *Ann Pharmacother.* 1994;28:1347-1349.
32. Spivey WH. Flumazenil and seizures: analysis of 43 cases. *Clin Ther.* 1992;14:292-305.
33. Velluti R, Pedemonte M. Differential effects of benzodiazepines on cochlear and auditory nerve responses. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1986;64:556-562.
34. Bezchlibnyk-Butler JZ, Jeffries JJ. *Clinical handbook of psychotropic drugs*, 16th ed. Toronto, Canada: Hogrefe & Huber Publishing; 2006.
35. Ngo AS, Anthony CR, Samuel M, et al. Should a benzodiazepine antagonist be used in unconscious patients presenting to the emergency department? *Resuscitation.* 2007;74:27-37.
36. Kyong YY, Park JT, Choi KH. Serial monitoring of sedation scores in benzodiazepine overdose. *Am J Emerg Med.* 2014;32:1438;e5-e6.
37. Vale JA, Kulig K; American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. Position paper: gastric lavage. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2004;42:933-943.
38. Chyka PA, Seger D. Position statement: single-dose activated charcoal. American Academy of Clinical Toxicology; European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1997;35:721-741.
39. Darker CD, Sweeney BP, Barry JM, et al. Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(5):CD009652. [Texto completo](#)

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
Numerais de 5 dígitos	10,000
Numerais de 4 dígitos	1000
Numerais < 1	0.25

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

BMJ Best Practice

Colaboradores:

// Autores:

Paul M. Gahlinger, MD, PhD, MPH

Adjunct Professor

Department of Family and Preventive Medicine, University of Utah Health Sciences Center, Salt Lake City, UT

DIVULGAÇÕES: PMG declares that he has no competing interests.

// Colegas revisores:

Robert S. Hoffman, MD

Associate Professor Emergency Medicine and Medicine

Departments of Emergency Medicine and Medicine (Clinical Pharmacology), NYU Medical Center, New York, NY

DIVULGAÇÕES: RSH declares that he has no competing interests.

Laurie Prescott, MD, FRCP (Lond), FRCP (Edin), FFPM, FRSE

Emeritus Professor of Clinical Pharmacology

University of Edinburgh and Western General Hospital, Edinburgh, UK

DIVULGAÇÕES: LP declares that he has no competing interests.

Ruben Thanacoody, MD, FRCP (Edin)

Consultant Physician/Honorary Senior Lecturer

Regional Drugs and Therapeutics Centre, Newcastle-upon-Tyne, UK

DIVULGAÇÕES: RT declares that he has no competing interests.