

Emprego Associado de Hemoperfusão e Antagonista Benzodiazepínico em Intoxicação por Macrodose de Flunitrazepam‡

J. P. Araujo Neto, TSA¶, M. Y. Ibrahim§, O. R. Santosξ, F. J. Magalhães Filho¶, J. Wajnperlachξ, L. A. Magalhães¶ & J. M. Fiszξ

Araujo Neto J P, Ibrahim M Y, Santos O R, Magalhães Filho F J, Wajnperlach J, Magalhães L A, Fisz J M — The combined use of hemoperfusion and benzodiazepinic antagonist in flunitrazepam intoxication. *Rev Bras Anest*, 1985; 35: 4: 283 - 288

OS derivados benzodiazepínicos são largamente utilizados em anestesiologia como pré-anestésicos, agentes de indução e manutenção^{1,4}, bem como agentes sedativos em anestesia condutiva^{5,6}. Em clínica médica, neurologia e psiquiatria, são usados como ansiolíticos, sedativos e hipnóticos e anticonvulsivantes. Devido ao seu grande uso terapêutico, têm aumentado também os casos de intoxicação acidental ou deliberada com superdose dessas substâncias^{7,9}. A ingestão excessiva tem sido descrita isoladamente ou associada a outras substâncias como etanol, barbitúricos, psicotrópicos e hipnóticos, sendo as alterações hemodinâmicas, ventilatórias e neurológicas variadas de acordo com as drogas e as doses, o avanço no tratamento das intoxicações exógenas tem evoluído muito nos últimos 35 anos. A disponibilidade dos serviços de terapia intensiva, a lavagem gástrica vigorosa e a administração por via oral de soluções contendo carvão ativado, associados a procedimentos de remoção ativa das drogas como diurese forçada, diálise peritoneal, hemodiálise e hemoperfusão, têm contribuído para obtenção de melhores resultados na recuperação dos pacientes intoxicados.

Dos procedimentos citados, a hemoperfusão, que consiste na passagem direta do sangue através de um compartimento contendo partículas absorventes capazes de retirar as drogas ou metabolitos por adsorção, será comentada a seguir.

A hemoperfusão (HP) foi iniciada por Muirhead e Reid em 1948¹⁰ quando estudavam o uso de resina de troca iônica a fim de remover toxinas urêmicas em animais. Schreiner, em 1958¹¹ foi quem utilizou HP pela primeira vez em intoxicações exógenas por fenobarbital, por 2 períodos de 15 minutos cada, não obtendo retirada significativa de droga. Os principais problemas eram as reações pirogênicas, distúrbios hidroeletrólíticos e hemólise¹².

Em 1964, Yatzidis¹³ demonstrou "in vitro" que uma coluna contendo 200g de partículas de carvão ativado poderia adsorver do plasma 1,5 a 2,0g de barbital, fenobarbital e pentobarbital e 2,6 g de ácido salicílico e 2,0 g de glutetimida. O mesmo autor em 1965¹⁴ relatou o uso de HP em 2 pacientes com intoxicação por barbitúricos e ambos recobriram a consciência após 3 e 5 HP de 1 hora cada. Os efeitos colaterais descritos foram dispnéia e sensação de calor e rubor facial^{13,14,15}. Estudos de HP em animais já evidenciavam depleção de plaquetas e redução de fibrinogênio plasmático¹³. Esses relatos foram seguidos de entusiasmo pelo uso do método, que não durou muito em decorrência das complicações como trombocitopenia e a embolização por partículas de carvão¹⁶.

Foi Chang¹⁷ o pioneiro na utilização do carvão ativado revestido de soluções colóides na base de albumina, seguindo-se trabalhos¹⁸ com revestimento do carvão por solução como polímeros, o que diminuiu significativamente a incidência de complicações e tornou o método mais seguro para a aplicação clínica. Atualmente a HP se destaca no tratamento de intoxicações exógenas como método

‡ Trabalho realizado no Hospital Andaraí, Rio de Janeiro, RJ

¶ Anestesiologista e Intensivista

§ Residente do Hospital e Pos-Graduando da IPGMCC

ξ Chefe do Setor de Nefrologia, Titular de Nefrologia do IPGMCC

¶ Chefe de Clínica do Setor Nefrologia

ξ Intensivista

ξ Chefe do Serviço de Terapia Intensiva

Correspondência para Jaime P. Araujo Neto
Rua Kobe, 330 - Nova Ipanema
22600 - Rio de Janeiro, RJ

Recebido em 07 de julho de 1984

Aceito para publicação em 04 de abril de 1985

© 1985, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

de eleição para remoção ativa de certas drogas como: ácido salicílico, álcool etílico, clorpromazina, cloroquina, diazepam, fenacetina, fenobarbital, glutetímida, hexobarbital, imipramina, mercúrio, metaxalona, nitrazepam, paracetamol, paration, pentobarbital, tálcio e tricloroetileno, entre outros¹⁹.

O objetivo deste trabalho é o relato de um caso clínico de ingestão de macrodose de um derivado benzodiazepínico, o flunitrazepam²⁰, tomado como droga única, com discussão das alterações fisiopatológicas ocorridas, bem como relato da conduta terapêutica, com a depuração da droga por hemoperfusão e a utilização de um novo agente, o Ro 15-1788, empregado como antagonista benzodiazepínico^{21,25}.

O BENZODIAZEPÍNICO

O flunitrazepam (Ro 5-4200) é o 5-(2-fluofenil)-1-metil-7-nitro-H-1-4-benzodiazepína, com grande utilização em medicina por seus efeitos ansiolíticos, hipnóticos e sedativos²⁶. É apresentado comercialmente sob a forma injetável e sob forma oral. É rapidamente absorvido sendo a metabolização hepática por três vias^{26,27}:

- a) redução do grupo 7-nitro com produção de produto farmacologicamente ativo;
- b) demetilação do nitrogênio;
- c) hidroxilação.

O flunitrazepam apresenta efeito hipnótico, que se instala em cerca de 5 minutos, com duração média de 90 minutos (para dose de 2 mg IV). Proporciona ausência intensa, persistindo certo grau de indiferença psíquica. Permite, em doses habituais, estabilidade cardiocirculatória, com pequena repercussão na pressão arterial e manutenção de frequência cardíaca. Acarreta discreta redução na resistência periférica. Do ponto de vista respiratório, causa depressão da frequência e do volume corrente, potencializa a ação dos relaxantes musculares por ação a nível medular.

A atuação dos benzodiazepínicos se faz provavelmente a nível de receptores específicos, interessando a junção pré-sináptica com ligação estereo-específica. A idéia de que os benzodiazepínicos se fixaram a nível de receptores de glicina ou mesmo do gaba, tem sido abandonada²⁶. Estudos recentes mostram evidência clínica de competição entre os diazepínicos a nível de receptores. Richard e Deligné²⁸ comprovam um certo antagonismo de ação quando diazepam e flunitrazepam são empregados em conjunto. Vários derivados de 3-H-diazepam ao nível das frações sinápticas do cérebro^{23,27,29}.

HEMOPERFUSÃO

A HP consiste na passagem do sangue através de partículas adsorventes, como o carvão ativado ou re-

sinas, com remoção dos componentes tóxicos^{10,30,31}. Os sistemas que utilizam partículas de carvão ativado oferecem uma grande superfície de adsorção. A adsorção depende da estrutura dos microporos e parece ocorrer pelo princípio de Freundlich, a quantidade de droga ou soluto adsorvida dependendo da concentração inicial da droga^{10,13,31}. Além do diâmetro dos poros, deve-se considerar a resistência de atrito, a lavabilidade e a superfície regular das partículas. As propriedades físicas das drogas, que muitas vezes restringem a eficácia da hemodiálise, particularmente a solução em água, a ligação a proteínas e o peso molecular, não parecem limitar o sucesso da HP. Os fatores limitantes¹² parecem ser:

- Afinidade do soluto para o adsorvente;
- Taxa de movimento do soluto da periferia para o compartimento central (redistribuição da droga);
- Capacidade máxima de soluto para o adsorvente por superfície de área.

O perfil de adsorção de substâncias demonstra que a configuração molecular pode determinar a adsorção^{32,33}; uréia é pouco adsorvida¹⁰, aminoácidos com estrutura de cadeias ramificadas são pouco adsorvidos, enquanto aminoácidos aromáticos são adsorvidos de maneira eficiente¹⁰. Diversos trabalhos mostram que substâncias hidro e lipossolúveis com pesos moleculares variando entre 113 a 40.000 daltons, são adsorvidas por carvão. Temos utilizado o adsorba 300 c., que consiste em um cartucho com uma coluna de 300 g de carvão ativado, revestido com uma membrana de celulose de 3 a 5 micra de espessura na relação de 15 partículas maiores que 5 micra/ml e 140 partículas maiores que 2 micra/ml, a capacidade da coluna sem as linhas é de 260 ml. O fluxo sanguíneo, entre 100 e 300 ml/min, deve passar pela coluna em sentido anti-gravitacional. A heparinização inicial feita com 10.000 U mantida de acordo com o tempo de coagulação, que deve ser conservado acima de 20 min. O uso de solução de glicose hipertônica a 50% é feito a fim de evitar hipoglicemia no início da HP.

O acesso vascular deve ser, sempre que possível, por punção arterial e venosa com catéter de Seldinger. Adotamos como critérios para HP em intoxicações as seguintes situações^{0,15,32}:

- Intoxicação clinicamente grave com sinais vitais anormais, apnéia, hipotermia, hipotensão arterial mantida mesmo após reposição de volume, ou o conjunto dessas situações;
- História de ingestão e provável adsorção de dose potencialmente letal;
- Dosagem sérica de níveis de droga potencialmente fatais;
- Grau de intoxicação que impeça a rota de excreção normal da droga ou uma doença de base que

impeça o metabolismo ou a excreção da droga;

- Deterioração clínica progressiva mesmo sob tratamento;
- Coma prolongado com risco de complicações, sobretudo infecciosas;
- Coma grau IV.

A duração da HP varia de 4 a 8 horas, de acordo com as necessidades individuais e as sessões podem ser repetidas até a obtenção de resposta clínica.

Entre as complicações da HP, a mais frequente é a plaquetopenia, provocada por remoção e destruição plaquetária. Embora bem tolerada inicialmente, a trombocitopenia pode provocar problemas clínicos importantes principalmente quando se usa a HP seriada, onde em média há uma queda de 30% do número de plaquetas por sessão^{15,30}, a perda plaquetária torna-se mais acentuada na medida que aumentamos o número de HP, podendo numa terceira sessão ocorrer depleção de até 50%. Outras complicações incluem^{34,35} hipotensão arterial, que é reversível com a infusão de soluções salinas, hipotermia, que é tratada com o aquecimento do "set" venoso; hipocalcemia e hipoglicemia. O uso de anticoagulantes associado a trombocitopenia pode provocar sangramentos ou hematomas importantes, particularmente no local de punção vascular. Assim como as plaquetas, os leucócitos podem sofrer uma ligeira queda, sem causar, em geral, maiores conseqüências. Foi observada diminuição na creatinina e ácido úrico sérico após HP¹².

Para evitar as complicações, se fazem necessárias dosagens, pré e pós-HP, de plaquetas, glicose e cálcio, além de intervenção precoce com administração de concentrado de plaquetas, gluconato de cálcio e glicose hipertônica nos casos indicados.

O ANTAGONISTA

Há muito vem se pesquisando drogas que possam atuar bloqueando a ação dos benzodiazepínicos. O conceito de receptores específicos para benzodiazepínicos foi firmado através da descoberta de antagonistas altamente específicos, pois esses seriam bloqueadores dos receptores a nível da membrana celular no sistema nervoso central. O Ro 15-1788, (etil-8-fluoro-5,6-dihidro-5-metil-6-oxo-4-imidazo (1,5A)^{1,4} benzodiazepina-3-carboxilato), derivado imidazodiazepínico foi o primeiro bloqueador de receptores diazepínicos a ser estudado extensamente em experiências com animais^{21,36,37,38} e mais recentemente em ensaios clínicos no homem^{22,23,25,39}.

A ação antagonista tem instalação muito rápida tanto na administração venosa como oral. O antagonista inibe a fixação de diazepam-H³ e outros radioligantes nos pontos de fixação das benzodiazepinas^{22,23,25,39}. A distribuição de seus sítios de fixação é idêntica à do clonazepam, ou seja, liga-se

aos receptores centrais para benzodiazepínicos, mas não aos receptores periféricos^{24,25}. O antagonista é bem tolerado pelos animais e pelo homem, e não apresentou efeito no aparelho locomotor³⁷. Cherezghier e col, concluíram que o imidazodiazepínico não é ansiomimético, ansiolítico ou droga convulsivante, revelando-se um antagonista específico efetivo para a ação dos benzodiazepínicos³⁸. A duração do efeito do antagonista é de 3 a 4 horas, como demonstrou Darragh e col²².

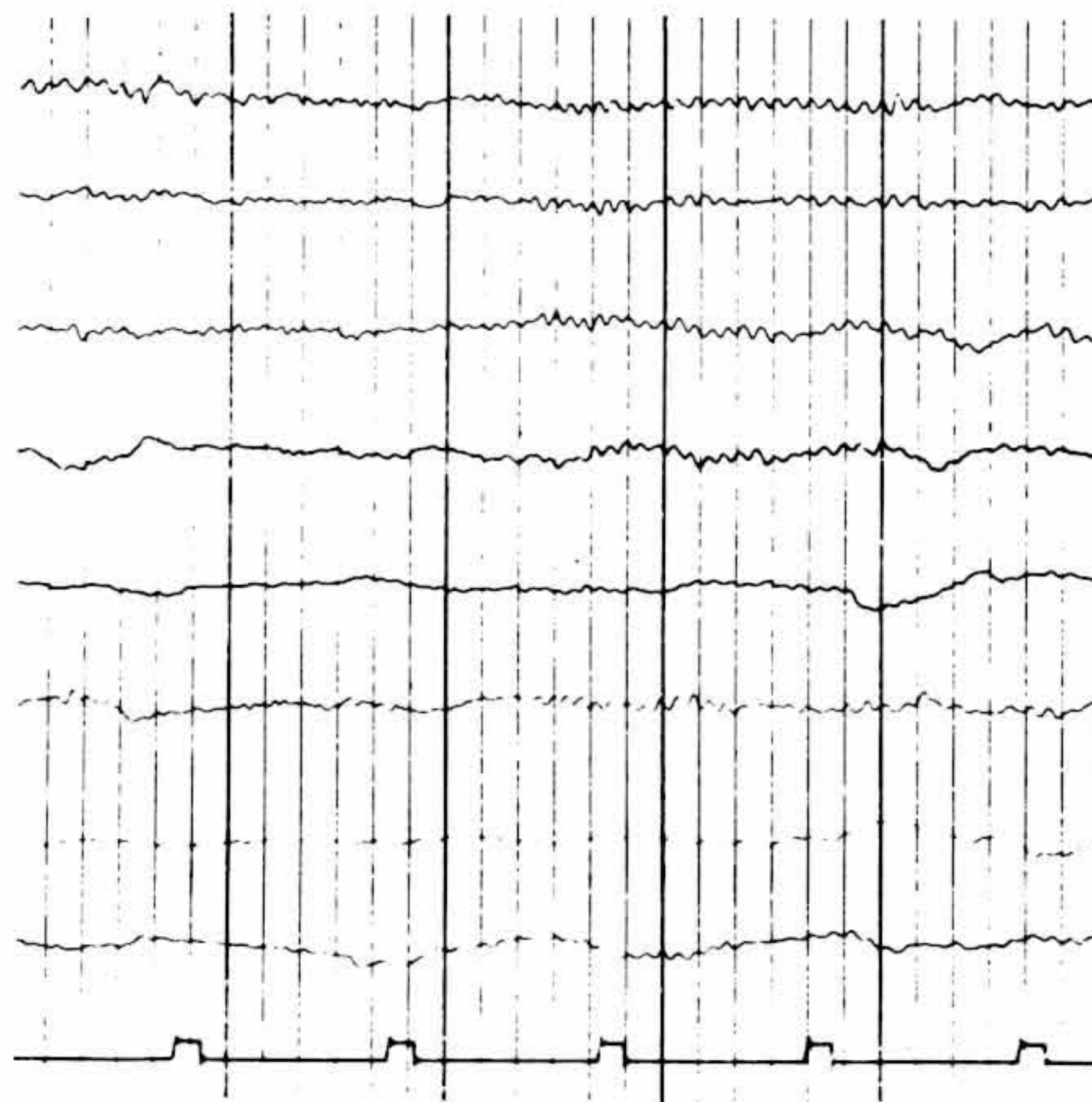
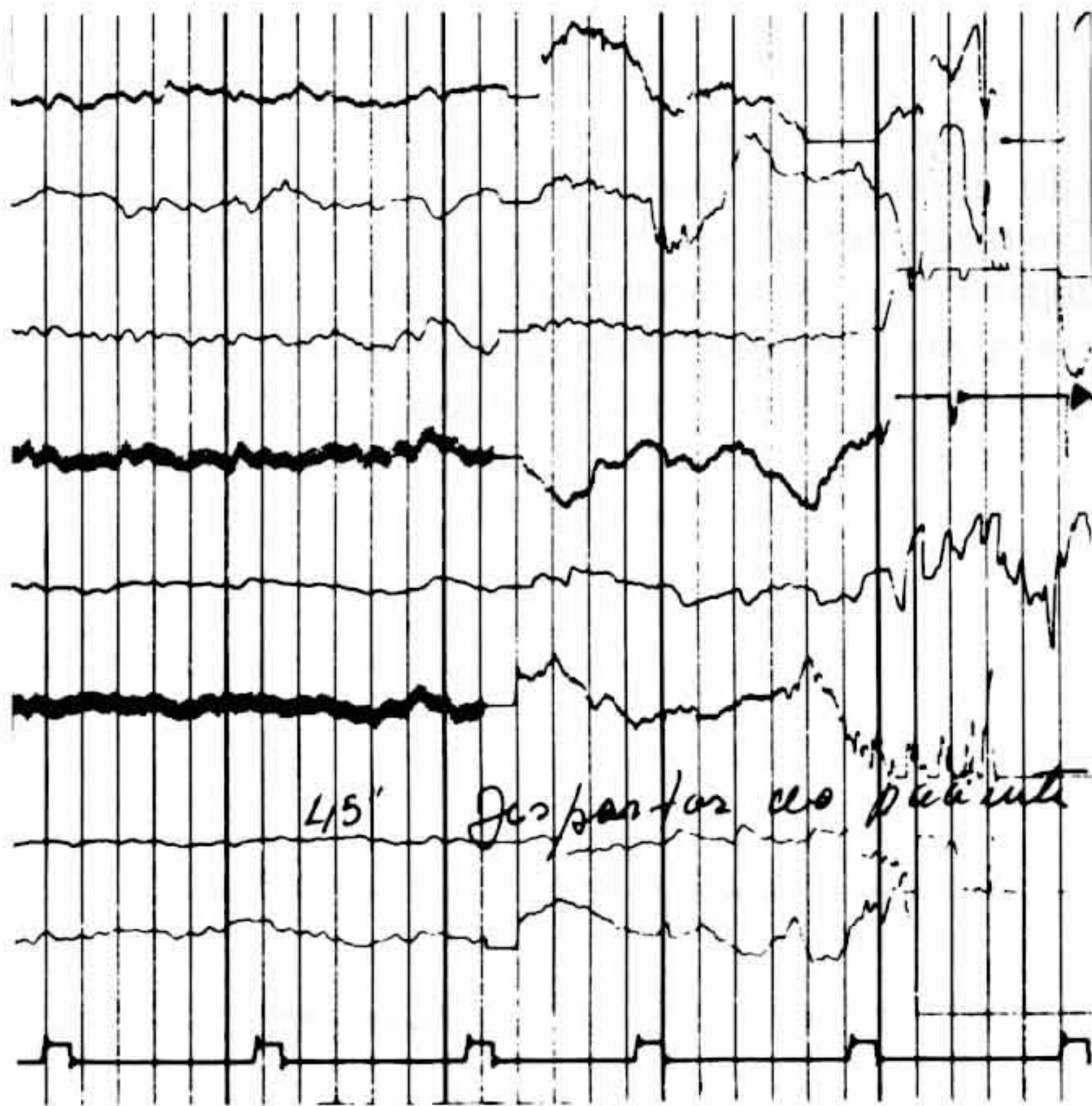


Fig 1 Paciente em coma profundo com traçado eletroencefalográfico com ritmo α difuso com regular sincronia e bem modulado, com morfologia parcialmente sinusoidal.

RELATO DO CASO

JLC, 28 anos, masc., branco, admitido às 18:00 hs do dia 11 de dezembro de 1983 no Serviço de Terapia Intensiva (STI) com intoxicação exógena por ingestão de 328 comprimidos (656 mg) de flunitrazepam, cerca de três horas antes. Encontrava-se em coma profundo, midriático, reflexo fotomotor diminuído, reflexos osteotendinosos abolidos, frequência cardíaca de 112 bat/min, pressão arterial 120/80 mm Hg e temperatura axilar 35,3°C. A lavagem com solução bicarbonatada mostrava restos de comprimidos e a gasometria arterial estava nos limites normais. Havia grande quantidade de secreção brônquica espessa, amarelada e de odor fétido; apresentou depressão respiratória progressiva necessitando assistência ventilatória controlada no Respirador Bird M-8. Foi iniciada diurese forçada com manitol. Após 14 horas de internação, com hipertermia progressiva atingindo 39°C, quadro neurológico inalterado, PA 120/80 mm Hg, 2.800 ml de diurese/24 hs, RX de tórax normal e gasometria arterial com PH 7,58, BE + 2,5, PO₂



Figs 2 e 3 Despertar súbito do paciente com ritmo rápido difuso mascarado por artefatos devido à movimentação do paciente.

333, PCO_2 22, foi iniciado o uso de cefalotina 100 mg/kg/dia e aplicados envoltórios frios, já que os antitérmicos não produziam efeito.

Solicitado acompanhamento nefrológico, foi indicada hemoperfusão (HP), através de punção da artéria femoral esquerda e veia femoral direita, com catéter de Seldinger. Instalou-se HP em Adsorba 300, com duração de 6 horas. O paciente apresentou melhora neurológica, passando a coma grau III para grau II transitoriamente, com discreta recuperação dos reflexos osteotendinosos, tosse espontânea e flexão de membros superiores. Mantinha hipertermia ($39^{\circ}C$) e PA 120/70 mm Hg. Houve formação de hematoma em região femoral direita (local de punção).

Permaneceu em coma profundo sob ventilação assistida controlada, em uso de hidratação venosa, antibióticos, manitol e alcalinos até 60 horas após a internação, quando exibia miose bilateral não reativa à luz, reflexo cutâneo plantar em flexão, hipertermia, taquicardia (FC 104 bat/min), PA estável em 120/80 mm Hg, diurese superior a 1000 ml/24 hs. O hematócrito era de 20%, atribuído à perdas durante a primeira HP; recebeu transfusão de 300 ml de papa de hemácias. Foi iniciada uma segunda sessão de HP às 74 horas da internação; antes foi tentado emprêgo do antagonista benzodiazepínico Ro 15-1788. Sessenta segundos após a injeção de 0,1 ml (0,5 mg) EV, de uma só vez, não houve resposta clínica. Repetida a dose (0,1 ml), após 30 seg., o paciente começou a reagir, com tosse, reação ao tubo oro-traqueal movimentando os quatro membros, dilatação pupilar, hiperreflexia profunda difusa e normalização do ritmo respiratório.

Houve episódio de vômito de secreção digestiva. Foi retirado do respirador. Após 30 minutos, ocorreu diminuição significativa dos reflexos profundos. Aos 50 minutos após a primeira dose do antídoto, foi usado 1 mg EV, dividido em duas doses de 0,1 ml em intervalos de 2 minutos. O paciente novamente apresentou alteração no seu nível de consciência, chegando a responder, com dificuldade, a estímulos verbais, porém com reflexos profundos deprimidos. Três horas e meia após a 1ª dose, apresentava miose bilateral, ausência de reflexo fotomotor, resposta a estimulação algica deprimida, ainda que com ritmo respiratório satisfatório. Foi feita nova injeção de 0,1 ml de antagonista e após 30 seg., notava-se isocoria com fotocomotricidade, hiporreflexia profunda, vaga resposta a estímulos verbais, com ritmo e frequência estáveis. Foi realizada então a 2ª HP, com 4 horas de duração, dessa vez, associada a infusão contínua pela linha aferente do antagonista, num total de 2,5 ml (25 mg), na velocidade de 0,2 ml/min. Durante a infusão, observou-se agitação com melhora do nível de consciência e resposta a estímulos verbais. A anemia (HT 20%), agravada pela HP, assim como a plaquetopenia (180.000 mm) foram tratadas com transfusão de 2 unidades de sangue fresco e 10 unidades de concentração de plaquetas.

No 5º dia de internação, havendo condensação de base esquerda, secreção abundante e hipertemia, foi retirada cefalotina e substituída por cefoxitina. O paciente abria os olhos debilmente e, sob forte estimulação luminosa, piscava e havia mímica facial. Embora não atendesse a estímulos verbais ou dolorosos, fez movimentos voluntários com mem-

bro superior direito e mantinha reflexo fotomotor e tosse. Foi reinstalada ventilação assistida no Bird.

No 6º dia, continuava com hipertermia. Neurologicamente, como no dia anterior. EEG mostrando ondas α predominando em todo o cérebro (Fig 1.). Após 0,1 ml de antagonista, houve alteração significativa no EEG coincidindo com a recuperação neurológica do paciente, que acordou e passou a responder às ordens verbais, mantendo relação com o meio. Não havia sinais de localização neurológica ou sequela motora aparente. Foi realizada, então, uma terceira HP, durante 5 horas, com o paciente consciente, acompanhada de infusão contínua de Ro 15-1788 na linha aferente em dose total de 17 mg na velocidade de 0,2 ml/min.

Na evolução, observaram-se poliúria (3500 ml/dia), anemia (HT 20%), plaquetopenia (60.000) e hipertemia (41º C). As dosagens de transaminase revelaram TGO 245U, TGP 205U com bilirrubinas e fosfatase alcalina normais. Após três dias, todas as dosagens se normalizaram. Foi extubado e no 7º dia de internação, já fazia suas necessidades no banheiro, deambulando pelo STI. Houve suspeita de aplasia medular que foi descartada após normalização do hemograma. Em 18.12.83, lúcido, integrado com o meio, sem sequelas neurológicas, alimentando-se bem, laboratorialmente recuperado, com quadro pulmonar em boa evolução clínica e radiológica, recebeu alta do STI para acompanhamento psiquiátrico.

COMENTÁRIOS

Relatos americanos e europeus^{10,12,30,32} informam expressivamente sobre a incidência de intoxicação exógenas. Refere-se que 20% de todas as internações de emergência médica no Reino Unido³² e 5 a 10% das internações nos EUA³⁰ sejam decorrentes de intoxicações resultantes de overdose de substâncias variadas, administradas de maneira acidental ou não, sendo relacionadas com alto índice de morbidade e mortalidade.

A mortalidade entre os intoxicados com benzodiazepínicos é relativamente baixa, em torno de 15% dos indivíduos admitidos; entretanto seu percentual aumenta naqueles pacientes em coma grau IV, chegando a 34%¹⁰. Nas intoxicações por salicilatos, usualmente não associados ao coma, a demora no diagnóstico e na instituição tem sido relacionada com alta mortalidade (25%), em comparação com a mortalidade dos pacientes em que a terapêutica é iniciada prontamente (2%)³⁴. Gremblatt e Allen⁹, fizeram uma revisão dos casos de envenenamento agudo em 13 anos no Massachusetts General Hospital, e de um total de 773 casos, 99 foram intoxicações por benzodiazepínicos, sendo a maior dosagem 360 mg. Mignes⁴¹ em tese de doutorado na Universidade de Paris, fez revisão de intoxicação

exógena com benzodiazepínicos tendo encontrado dose máxima, a ingestão de 60 mg de flunitrazepam.

No paciente em estudo, a ingestão de macrodose de flunitrazepam (656 mg), provavelmente a maior dose relatado na literatura, foi acompanhada de coma profunda e hipotonia muscular, ausência de estimulação álgica, reflexos profundos abolidos, midríase discreta com isocoria e reflexos pupilares com reação débil. A depressão respiratória obrigou a instituir ventilação mecânica durante 6 dias. O aparelho cardiovascular manteve-se estabilizado, não havendo problemas hemodinâmicos, mesmo com a instalação de circulação extracorpórea para HP. Ante a gravidade do quadro, foi empregado o antagonista benzodiazepínico Ro 15-1788, droga que produzira efeitos satisfatórios em animais^{27,29,36} e no homem em situações experimentais^{16,27}, em voluntários e em intoxicações por doses de benzodiazepínicos bastante inferiores à do caso em relato. Baseados nos estudos farmacodinâmicos do antagonista^{24,25,26,39,42}, resultados de trabalhos experimentais^{16,43,44}, empregamos clinicamente o antagonista, pela primeira vez, em situação única na literatura⁴⁵.

O plano terapêutico foi instituído objetivando a somação dos efeitos da HP com os do antagonista. A HP foi empregada para adsorver o flunitrazepam circulante; o Ro 15-1788, com o intuito de ocupar os receptores benzodiazepínicos centrais e deslocar o flunitrazepam ali fixado. Desse modo, haveria aumento do "Pool" plasmático de flunitrazepam propiciando aumento da sua retirada pelo carvão ativado.

O paciente foi submetido a três sessões de HP e recebeu 6,4 ml de antagonista ministrados EV e em infusão contínua por bomba na linha venosa durante as HP, sendo o fluxo sanguíneo mantido em torno de 200ml/min e o tempo de coagulação acima de 20 min. Clinicamente, todas as vezes em que administramos o antagonista, o paciente apresentou resposta expressiva favorável, embora temporária. O traçado eletroencefalográfico realizado entre a segunda e a terceira HP evidenciou o ritmo α difuso, que foi modificado topograficamente à administração do antagonista, sugerindo atuação eficaz do antídoto, ocupando os sítios receptores centrais para benzodiazepínicos. Não observamos qualquer alteração que pudesse ser atribuída como efeito colateral do antagonista.

Foi essa a primeira experiência clínica com Ro 15-1788 em situação de intoxicação benzodiazepínica por macrodose de flunitrazepam, confirmando-se os resultados da experimentação e os ensaios clínicos prévios. A estratégia adotada aparentemente foi efetiva, administrando o antagonista na linha aferente para liberar o tóxico a ser adsorvido efe-

rentemente. Provavelmente o emprego combinado de HP e antagonista benzodiazepínico constitui associação eficiente no manejo clínico de pacientes

sofrendo intoxicações exógenas por doses elevadas de benzodiazepínicos consideradas além das possibilidades terapêuticas pelos métodos habituais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Argesson O — L'Emploi de Flunitrazepam en Chirurgia Cardiaque - Cah-Anesth, 1981; 29: 337 - 343.
2. Portella A-A, Azevedo M, Sauer S — Ataranalgesia con fentanil y flunitrazepam em cirurgia cardiaca - Rev. Argen. Anesthesiologic, 1978; 35: 155 - 161.
3. Begon L — Le Flunitrazepam in Chirurgie Digestive et Generale - Cah-Anesth, 1981; 29: 311 - 318.
4. Cano J P, Sumirtaowria Y C — Pharmacocinetique comparré du diazepam et du flunitrazepam - Ann Anesth Franc, 1981; 22: 175 - 179.
5. Castanós C - Anestesia Endovenosa con Flunitrazepam - Meperidina - Rev Argen Anesthesiol, 1979; 37: 178 - 181.
6. Dubois - Primo J — Anesthesia with Flunitrazepam and Fentanyl Supplemented with Droperidol or Chlorpromazine in Coronary Surgery ACT Anest Belg, 1981; 32: 109 - 120.
7. Arieff A1 — Coma following non. narcotic drug overdose - management of 208 adult patients - Am Jour Med Scien, 1973; 45: 266 - 405.
8. Greenblatt D — Acute overdose with benzodiazepine derivates - Clin. Pharm. Therap, 1977; 21: 4.
9. Greenblatt D — Toxicity of high dose flunitrazepam in the elderly, Clin Pharm Therap, 1977; 3: 21.
10. Winchester J F, Gelfand M — Hemoperfusion in drug intoxication - Clin and laboratory aspects - Drug Metabolism Rev, 1978; 8: 69 - 104.
11. Clemenceau C — Therapeutic Trends in the treatment of barbiturate poisoning - Clin Pharmac Ther, 1961; 12 - 220.
12. Winchester J F — Dialysis and hemoperfusion of poisons and drugs - UP date, Trans Amer Soc Artif Organs, 1977; 23 - 762.
13. Yatzidis H — Procéd Europ Transp Assoc, 1964; 1 - 83.
14. Yatzidis H, Oreopoulos D et al — Treatment of severe barbiturate poisoning - Lancet, 1965; 2 - 216.
15. Martin A M, Gibbins A D — Clinical experience with cellulose coated carbon haemoperfusion - XVIII opusculum Medico - The Chica Lundensia, 1977.
16. Dunea G — Trans Am Soc Int Organ, 1965; 11 - 178.
17. Chang T M S — Artificial cells Illinois - Charles Thomas, 1972.
18. Winchester J F — Tox All Pharmacol, 1975; 31 - 120.
19. Seyffart C — Poison index, Dialysis and haemoperfusion in poisonings - Fres Foudation Supplem, 1977.
20. Owen R T — Flunitrazepam - Drugs Today, 1983; 10 - 223.
21. Richard A R — The Benzodiazepine antagonist R.O. 15-1788 - prevents the effects of flunitrazepam on the high pressure neurological syndrome - Neuropharmacol, 1982; 21: 877 - 880.
22. Darragh Autin — Reversal of benzodiazepine induced sedation by intravenous R.O. 15-1788 - LANCET, 1981; 211 - 1042.
23. Gaillard I — Effect of the benzodiazepine antagonist R.O. 15-1788 on flunitrazepam induced sleep changes - Brit J Clin Pharmacol, 1983; 15: 529 - 530.
24. Lavezzary S — First Clinical investigation of the benzodiazepine antagonist, confidential publication - Roche, 1981.
25. Lavezzary - First Clinical investigation of benzodiazepine antagonist R. O. 15-1788, 1983; 27: 7 - 11.
26. Alves A M B — Mecanismo de ação das benzodiazepinas - parte II - Revist Geog Univ - Roche, 1984; 15 - 111.
27. Dworacek — Pratical experiences with flunitrazepam - Act Anaesth Scand, 1979; 23: 3.
28. Richard P — Competition pharmacologique entre les benzodiazepines - Ann Anesth Franc, 1981; 22: 191 - 203.
29. Nicholas L F, The effect of a benzodiazepine antagonist R.O. 15-1788 in diazepam dependent rats - Life Scien, 1982; 31: 731 - 737.
30. Burgess E D — Dialysis and haemoperfusion on drugs and poisons-Curv Neph, 1981.
31. Rosembaun J L — Onesti, Breast JAMA, 1962; 180 - 762.
32. Gelfand M — Current treatment of drug overdose - Clin Therapy - 1980; 21: 76 - 79.
33. Gelfand M — Hemoperfusion - "Present and Future" - J. Dialysis - 1979; 3 - 19.
34. Anderson R J Potts — Adult Salicylate Intoxic an Inter Med, 1976; 85 - 743
35. Knespshield - Dialysis of poisons died drugs an Rev Trans an Soc Int Organ, 1973; 19 - 232.
36. Albertson T E — Modification of the anti-convulsant efficacy of diazepam by R.O. 511788 in Kindled Amoyola Lid Seizure - Life Scien, 1982; 31: 1567 - 1601.
37. Eile - Sandra - intrinsic Actions of benzodiazepine antagonists - Neurocience Letters, 1982; 32: 165 - 168.
38. Ghirezghiher T R. O. 15-1788 seletively Reverses antazonism of pentylenetetrazol - Life Scien, 1982; 31: 2955 - 2960.
39. Ziegler W — Antagonism of benzodiazepine inducrol sedation in man sleel-sixth - Eurol Cong, 1983; 427 - 429.
40. Humkeler W — Selective Antagonist of bendiazepines - Nature, 1982; 290: 514 - 516.
41. Mignee C — Resultats of neuf Mois de surveillance du flunitraozepam an centre antipoison de Paris - These, 1979.
42. Williams M — Federaction of the benzodrazelin adenosine A, receltacs - Arch Inter Pharmac, 1982; 260: 50 - 53.
43. Mohler H — Burkard, benzodiazepine antagonist R.O. 15-1788 - Binding characteristic and Interaction with drug induced changes in dopamine turnover and cerebellar G. M. P. Levels - Neurochemistry, 1981; 36: 714 - 722.
44. Meester W D — Development of regional poison information and treatment centers - ACTA pharmac. Tox, 1977; - sul 41: 502 - 507.
45. DeMaia, Carnevali — Analisi Clinica Statistica overdose da benzodiazepina - Rev. Pharmac - Ter, 1980; - sul 33 - 34.

AGRADECIMENTOS: *Agradecemos aos Laboratório Roche pela obtenção da droga Ro 15-1788 bem como a inestimável colaboração dos doutores Ivo Ferreira, Cesar Jones da Silva e Antonio de Almeida Fontes.*