

Alerta sobre riscos de graves efeitos adversos, incluindo morte, no uso combinado de substâncias opioides com benzodiazepínicos

Tradução e adaptação do alerta sobre segurança no uso de medicamentos da agência reguladora norte-americana Food and Drug Administration (FDA) feita por Alessandra Russo de Freitas.

A agência norte-americana *Food and Drug Administration* (FDA) publicou alerta sobre os crescentes registros de casos relacionados ao uso combinado de medicamentos opioides com benzodiazepínicos (ou outros medicamentos que causem depressão do sistema nervoso central - SNC). A administração combinada desses medicamentos pode resultar em graves reações adversas, incluindo diminuição ou dificuldades na respiração e mortes. As substâncias opioides são usadas para o alívio da dor ou tosse, estando presentes em medicamentos utilizados como analgésicos e antitussígenos. Por sua vez, os benzodiazepínicos são usados para tratar a ansiedade, insônia e convulsões¹.

Como estratégia de ação da FDA, no esforço para diminuir o uso combinado de opioides e benzodiazepínicos, ou opioides e outros depressores do SNC, foram adicionadas caixas de alerta, nas bulas dos analgésicos e antitussígenos opioides, bem como nas dos benzodiazepínicos. Além disso, foi proposta a elaboração de novos Guias Farmacoterapêuticos para os pacientes, ou revisão dos já existentes¹.

Profissionais da saúde devem se limitar a prescrever medicamentos opioides combinados aos benzodiazepínicos somente aos pacientes para os quais não haja alternativas adequadas de tratamento. Nesses casos, as doses e o tempo de uso dos medicamentos devem ser limitados ao mínimo suficiente para obtenção do efeito clínico desejado. Assim, a prescrição de medicamentos opioides para tosse a pacien-

tes usando medicamentos benzodiazepínicos ou outros depressores do SNC, inclusive álcool, deve ser evitada¹.

Pacientes e cuidadores devem ser alertados sobre os riscos de diminuição ou dificuldades na respiração e/ou aumento da sedação, e os sinais e sintomas associados, caso seja feita a administração combinada dos medicamentos em questão (opioides combinados aos benzodiazepínicos, ou com outros medicamentos depressores do SNC, ou álcool). Deve-se buscar atendimento médico, imediatamente, se forem observados sinais ou sintomas incomuns, como tonturas ou vertigens, sonolência extrema, respiração difícil ou diminuída, ou apatia¹.

A FDA continuará a avaliar as evidências relacionadas ao uso combinado de benzodiazepínicos, ou outros depressores do SNC, com medicamentos usados para o tratamento de adicção e dependência aos opioides. A agência também avaliará se as mudanças nas bulas são necessárias para outros depressores do SNC, e atualizará o público quando mais informações estiverem disponíveis¹.

Combinação de opioides e medicamentos depressores do SNC no Brasil

O Centro de Estudos do Medicamento (CEMED), da Universidade Federal de Minas Gerais, publicou, em setembro de 2016, um alerta sobre o uso dos analgésicos opioides e a contraindicação da combinação destes com álcool, benzo-

diazepínicos, alguns antidepressivos e outros medicamentos depressores do SNC, a fim de evitar interações graves. Caso o uso destas associações seja imprescindível, o paciente deverá ser estritamente monitorado².

Os benzodiazepínicos têm efeito depressor no sistema nervoso central (SNC) e interações farmacodinâmicas potencialmente perigosas ocorrem quando há associação com outros medicamentos que potencializam a sedação e podem levar à depressão respiratória, como os barbitúricos, os antidepressivos tricíclicos, os tetracíclicos, os antagonistas dos receptores da dopamina, os opioides e os anti-histamínicos³.

No Brasil, a informação sobre a potenciação do efeito depressor do SNC quando do uso combinado de benzodiazepínicos e opioides, ou medicamentos para tosse contendo derivados opioides, restringe-se ao contido nas bulas dos respectivos medicamentos³.

Medicamentos contendo opioides para o alívio da tosse e dor

Recomenda-se que os profissionais da saúde e pacientes notifiquem qualquer suspeita de reação adversa a medicamento à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), por meio do Sistema de Notificações para a Vigilância Sanitária (NOTIVISA), disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>.

Segue, abaixo, uma relação dos medicamentos benzodiazepínicos, opioides e derivados de opioides (para alívio da dor ou tosse), medicamentos para dormir e sedativos, relaxantes musculares e antipsicóticos, contendo a nomenclatura genérica e nomes de marca daqueles disponíveis para comercialização no Brasil, a fim de auxiliar o farmacêutico na orientação ao paciente.

Nomenclatura genérica	Nome(s) de marca
alfentanila	Alfast [®] , Rapifen [®]
buprenorfina	Restiva [®]
codeína	Codein [®] , Codylex [®] , Tylex [®] , Codaten [®] , Paco [®] , Vicodil [®] , Codex [®]
fentanila	Nilperidol [®] , Fentanest [®] , Unifental [®] , Fentanil [®] , Anesfent [®] , Fendrop [®] , Tranil [®] Durogesic [®] D-Trans
hidromorfona	Jurnista [®]
metadona	Mytedom [®]
morfina	Dimorf [®] , Dolo Moff [®] , Dimorf [®] LC
oxycodona	Oxycontin [®]
remifentanila	Ultiva [®] , Remifas [®]
sufentanila	Sufenta [®] , Fastfen [®]
tapentadol	Palexis [®]
tramadol	Tramadon [®] , Ultracet [®] , Sensitram [®] , Sinedol [®] , Timasen [®] SR, Tramal [®] , Unidol [®] , Revange [®] , Paratram [®] , Tramaliv [®] , Tramaden [®] , Rapitram [®] , Zamadol [®] , Daisan [®] , Tilestal [®]

Benzodiazepínicos e outros depressores do SNC*

Nomenclatura genérica	Nome(s) de marca
Benzodiazepínicos	
alprazolam	Apraz [®] , Altrox [®] , Tranquinal [®] , Frontal [®] , Constante [®] , Frontal [®] XR, Zoldac [®] , Teuftron [®]
clordiazepóxido	Limbitrol [®]
clobazam	Frisium [®] , Urbanil [®]
clonazepam	Zilepam [®] , Rivotril [®] , Navotrax [®] , Clonotril [®] , Clopam [®] , Uni Clonazepam [®] , Clonasun [®] , Epileptil [®]
diazepam	Santiazepam [®] , LFM-Diazepam [®] , Uni Diazepam [®] , Relapax [®] , Kiatrium [®] , Valium [®] , Dienzeepam [®] , Diazefast [®] , Iquego-Diazepam [®] , Calmociteno [®] , Compaz [®] , FURP-Diazepam [®]
estazolam	Noctal [®]
flurazepam	Dalmadorm [®]
lorazepam	Lorax [®] , Ansirax [®] , Lorapan [®]
bromazepam	Lexotan [®] , Fluxtar [®] SR, UNI Bromazepam [®] , Somalium [®] , Bromoxon [®] , Lexfast [®] , Lezepam [®] , Bromalex [®] , Sulpan [®]
Outros medicamentos para dormir e sedativos	
zaleplona	Sonata [®]
zolpidem	Sonotrat [®] , Lioram [®] , Zolpirest [®] , Noctiden [®] , Isonox [®] , Stilnox [®] , Zolfest [®] D, Zolpirest [®] , Zolpaz [®] , Zylinox [®] , Stilram [®] , Sonotrat [®] CR, Patz [®] SL, Stilnox [®] CR
Relaxantes musculares	
baclofeno	Lioresal [®] , Baclon [®]
carisoprodol	Dorilax [®] , Trilax [®] , Sedilax [®] , Baserol [®] , Tandrilax [®] , Tanderalgim [®] , Mioflex A, Tandene [®] , Flexalgin [®] , Tandriflam [®] , Algi tanderil [®] , Torsilax [®] , Tandrotamol [®] , Sedilax [®] , Infralax [®] , Mionevrix [®]
clorzoaxona	Paralon [®]
ciclobenzaprina	Miosan [®] , Mirtax [®] , Miosan [®] , Cizax [®] , Zenflex [®] , Muscusan [®] , Miofibrax [®] , Miorex [®] , benziflex [®] , Muscular [®] , Renutrim [®] , Miprinax [®] , Muscuprina [®] , Mitrul [®] , Miosan [®] Caf, Benzflex [®] Lis
dantroleno	Dantrolen [®]
orfenadrina	Bioflex [®] , Fenaflex [®] ODC, Doralflex [®] , Dorflex [®] , Sedalex [®] , Nevralgex [®] , Doricin [®] , Miorrelax [®] , Ana-Flex [®] , Nevralgex [®] , Flexalgex [®] , Royflex [®] , Flexalgex [®] , Relaflex [®] , Novralflex [®] , Flexdor [®] , Dorciflexin [®] , Dorydrin [®] , Benoflex [®] P
tizanidina	Sirdalud [®]

Antipsicóticos	
aripirazol	Aristab [®] , Confilify [®] , Abilify [®]
asenapina	Saphris [®]
clorpromazina	Amplictil [®] , Clorpromaz [®] , Iquego [®] , Longactil [®]
clozapina	Pinazan [®] , Leponex [®] , Lifalclozapina [®]
flufenazina	Flufenan [®] , Funfenan [®] Depot
haloperidol	Halo Decanoato [®] , Decan Haloper [®] , Haldol [®] Decanoato, Haldol [®] , Halo [®] , Uni haloper [®] , Furp-Haloperidol [®] , Haloper [®]
olanzapina	Zyprexa [®] , Expolid [®] , Arolan [®] , Opinox [®] , Neupine [®] , Axonium [®] , Zopina [®] , Crisapina [®] , Lyzapil [®] , Arolan [®] , Kotico [®] , Lyzapil [®] , Lanzamed [®] , Zopix [®] , Olancare [®] , Zap [®] , Olanexyn [®]
paliperidona	Invega [®] , Invega [®] Sustenna
quetiapina	Kitapen [®] , Queopine [®] , Duoquel [®] , Quetipin [®] , Neotiapin [®] , Quetibux [®] , Atip [®] , Quet [®] , Quetros [®] , Seroquel [®] , Querok [®] , Aebol [®] , Queropax [®] , Quetiel [®] , Seroquel [®] XRO, Neuroquel [®] , Atip [®] XR, Quet [®] XR
risperidona	Zargus [®] , Riss [®] , Risperac [®] , Rispalim [®] , Rispidon [®] , Risperidon [®] , Ripevil [®] , Viverdal [®] , Risperac [®] , Esquidon [®]
tioridazina	Melleril [®] , Unitidazin [®]
trifluoperazina	Stelazine [®]
ziprasidona	LFM Ziprasidona [®] , Geodon [®]

*Adaptada da lista publicada pela FDA, levando-se em consideração os medicamentos registrados e comercializados no Brasil.

Referências bibliográficas

1. U.S. Food and Drug Administration. Drug Safety and Availability - FDA Drug Safety Communication: FDA warns about serious risks and death when combining opioid pain or cough medicines with benzodiazepines; requires its strongest warning [Internet]. [Citado 6 de fevereiro de 2017]. Disponível em: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm518473.htm>
2. Blog do CEMED [Internet]. [citado 6 de fevereiro de 2017]. Disponível em: <https://cemedmg.wordpress.com/>
3. Viel AM, Ribeiro-Paes JT, Stessuk T, Santos L dos. Interações medicamentosas potenciais com benzodiazepínicos em prescrições médicas de pacientes hospitalizados. Rev ciênc farm básica apl; 35(4) [Internet]. 2015 [Citado 13 de fevereiro de 2017]. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Joao_Tadeu_Ribeiro-Paes/publication/289441281_Potential_drug_interactions_with_benzodiazepines_in_medical_prescriptions_of_hospitalized_patients/links/56955e4108aeab58a9a4e46b.pdf
4. EUROFARMA LABORATÓRIOS S.A. Paco[®] (paracetamol + fosfato de codeína) [Internet]. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11314462015&pIdAnexo=3027434