

## 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 convulsões<sup>1</sup>.

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 existentes<sup>1</sup>.

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 evitada<sup>1</sup>.

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 apatia<sup>1</sup>.

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 disponíveis<sup>1</sup>.

### **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 monitorado<sup>2</sup>.

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-histamínicos<sup>3</sup>.

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 medicamentos<sup>3</sup>.

### 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 <sup>®</sup> , Rapifen <sup>®</sup>
buprenorfina	Restiva <sup>®</sup>
codeína	Codein <sup>®</sup> , Codylex <sup>®</sup> , Tylex <sup>®</sup> , Codaten <sup>®</sup> , Paco <sup>®</sup> , Vicodil <sup>®</sup> , Codex <sup>®</sup>
fentanila	Nilperidol <sup>®</sup> , Fentanest <sup>®</sup> , Unifental <sup>®</sup> , Fentanil <sup>®</sup> , Anesfent <sup>®</sup> , Fendrop <sup>®</sup> , Tranil <sup>®</sup> Durogesic <sup>®</sup> D-Trans
hidromorfona	Jurnista <sup>®</sup>
metadona	Mytedom <sup>®</sup>
morfina	Dimorf <sup>®</sup> , Dolo Moff <sup>®</sup> , Dimorf <sup>®</sup> LC
oxycodona	Oxycontin <sup>®</sup>
remifentanila	Ultiva <sup>®</sup> , Remifas <sup>®</sup>
sufentanila	Sufenta <sup>®</sup> , Fastfen <sup>®</sup>
tapentadol	Palexis <sup>®</sup>
tramadol	Tramadon <sup>®</sup> , Ultracet <sup>®</sup> , Sensitram <sup>®</sup> , Sinedol <sup>®</sup> , Timasen <sup>®</sup> SR, Tramal <sup>®</sup> , Unidol <sup>®</sup> , Revange <sup>®</sup> , Paratram <sup>®</sup> , Tramaliv <sup>®</sup> , Tramaden <sup>®</sup> , Rapitram <sup>®</sup> , Zamadol <sup>®</sup> , Daisan <sup>®</sup> , Tilestal <sup>®</sup>

## Benzodiazepínicos e outros depressores do SNC\*

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

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

\*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](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<sup>®</sup> (paracetamol + fosfato de codeína) [Internet]. Disponível em: [http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila\\_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11314462015&pIdAnexo=3027434](http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=11314462015&pIdAnexo=3027434)