



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Nota Técnica N° 101 /2012

Brasília, janeiro de 2012.

Princípio Ativo: lorazepam

Nomes Comerciais¹: Lorax®, Lorapan®, Lorazefast®, Lorazepam®

Medicamento de Referência: Lorax®.

Medicamentos Similares: Lorapan®, Lorazefast®.

Medicamentos Genéricos: Lorazepam.

Sumário

1. O que é o lorazepam?	2
2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?	2
3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?	2
4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?	3
5. Quais foram os alertas sanitários emitidos para o lorazepam?	4
6. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?	4
7. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?	5

A presente Nota Técnica foi elaborada por médicos e farmacêuticos que fazem parte do corpo técnico e consultivo do Ministério da Saúde e possui caráter

¹ Saliente-se que:

- Receituário com nome de Medicamento de Referência: pode-se dispensar o Medicamento de Referência ou o Medicamento Genérico.

- Receituário com nome de Medicamento Similar: pode-se dispensar apenas o Medicamento Similar.

- Receituário com nome do fármaco (DCB ou DCI): pode-se dispensar qualquer medicamento das três categorias: Referência, Similar e Genérico.

Nesse sentido, a fim de minimizar o custo das ações judiciais envolvendo medicamentos intercambiáveis, é de salutar importância a observância de possível alteração de prescrição médica.

Fontes: Portaria n° 3.916 de 30 de outubro de 1998; RDC N° 84 de 19 de março de 2002; Resolução RDC N° 134/2003 e Resolução RDC N° 133/2003; Resolução RDC N° 51, DE 15 DE AGOSTO DE 2007. Lei 9.787, de 10 de fevereiro de 1999.



**Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

informativo, não se constituindo em Protocolo Clínico ou Diretriz Terapêutica. A Nota apresenta a política pública oferecida pelo Sistema Único de Saúde - SUS e tem por objetivos subsidiar a defesa da União em juízo e tornar mais acessível, aos operadores jurídicos em geral, informações de cunho técnico e científico, disponibilizadas em documentos oficiais produzidos pelos órgãos competentes do SUS e/ou outras agências internacionais, sem substituí-los.

1. O que é o lorazepam?

O lorazepam é a substância ativa dos medicamentos com os nomes comerciais acima expostos. É um benzodiazepínico que interage com o complexo receptor do ácido gama-aminobutírico (GABA), aumentando a afinidade pelo GABA. Entre as consequências farmacodinâmicas das ações agonistas dos benzodiazepínicos estão efeitos ansiolíticos, sedação e redução da atividade convulsiva². Sua forma de apresentação é comprimidos de 1 e 2 mg.

2. O medicamento possui registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA? Para qual finalidade?

Sim, possui registro. Os usos aprovados pela ANVISA são^{2,3}:

1. Controle dos distúrbios de ansiedade ou para alívio, a curto prazo, dos sintomas de ansiedade associados à depressão. **A ansiedade ou tensão associadas ao estresse da vida cotidiana não requerem, usualmente, tratamento com um ansiolítico.** O médico deve, periodicamente, reavaliar a utilidade da droga, considerando cada paciente individualmente.
2. Tratamento do componente ansiedade em estados psicóticos e de depressão intensa, quando estiver indicada terapia adjuvante.
3. Como medicação pré-operatória, tomada na noite anterior e/ou uma a duas horas antes do procedimento cirúrgico.

CASO o medicamento seja usado fora de tais indicações, configurar-se-á uso fora da bula, não aprovado pela ANVISA, isto é, uso terapêutico do medicamento que a ANVISA não reconhece como seguro e eficaz. Nesse sentido, o uso e as consequências clínicas de utilização desse medicamento para tratamento não aprovado e não registrado na ANVISA é de responsabilidade do médico.

3. O medicamento possui preço registrado na Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED?

A Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos – CMED, regulamentada pelo Decreto nº 4.766 de 26 de Junho de 2003, tem por finalidade a adoção, implementação e coordenação de atividades relativas à regulação econômica do mercado de medicamentos, voltados a promover a assistência farmacêutica à população, por meio de mecanismos que estimulem a oferta de medicamentos e a competitividade do setor.

² Disponível em: http://www.psicosite.com.br/far/ans/lorapan_bula.pdf. Acesso em 20/01/2012.

³ Disponível em: http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/BM/BMI_26328-1-01.PDF. Acesso em 20/01/2012.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

Consoante sítio eletrônico da ANVISA, o medicamento **possui** preço registrado na CMED⁴.

4. Há estudo de Revisão Sistemática para o medicamento desta Nota Técnica?

Ensaio clínico controlado, randomizado, realizado por Beckers et al., 2001, ressaltou o já estabelecido efeito prejudicial de lorazepam, um benzodiazepínico, em ambas memórias, implícita e explícita. Além disso, lorazepam é conhecido por afetar a integração perceptual. Diazepam, por outro lado, embora sendo também um benzodiazepínico, só prejudica a memória explícita, deixando a memória implícita razoavelmente intacta⁵.

Em um estudo duplo-cego, controlado com placebo, os efeitos sobre o sistema nervoso central (SNC) de diazepam e lorazepam administrados por via intravenosa foram investigados em indivíduos ansiosos. **Efeitos colaterais no SNC (sedação) foram vistos mais freqüentemente com lorazepam que com diazepam⁶.** De maneira semelhante, estudo realizado por Bijl et al., mostrou que **mais efeitos colaterais como tontura, vertigem, ptose (queda da pálpebra), bem como deficiência psicomotora profunda e prolongada, foram encontrados no grupo lorazepam do que naqueles pacientes que receberam diazepam intramuscular ou placebo⁷.**

Uma revisão sistemática realizada por Allison e Richard para avaliar a eficácia e segurança de benzodiazepínicos e agonistas dos receptores benzodiazepínicos para insônia em cuidados paliativos evidenciou que doses mais elevadas de benzodiazepínicos estão associadas à **insônia de rebote**. O uso prolongado de benzodiazepinas pode levar à **dependência, e a interrupção súbita pode resultar em sintomas de abstinência**. Os sintomas incluem ansiedade, insônia, anorexia, distúrbio de percepção, convulsões e uma condição semelhante a **delirium tremens**.⁸ Este último foi descrito por Erwin et al., como um quadro que inclui alucinação, febre, confusão e hiporresponsividade autonômica com hipertensão e grave taquicardia. **Falência respiratória e arritmias cardíacas são causas comuns de morte em pacientes com delirium tremens⁹.** Outros efeitos adversos comuns foram relatados incluindo bradicardia, hipotensão, visão turva, urticária, vertigens, constipação, náuseas e disfunção hepática.

De acordo com revisão sistemática realizada por Furukawa et al., a associação de benzodiazepínicos e antidepressivos é comumente usado para tratar pessoas com

4 Disponível em:
http://portal.anvisa.gov.br/wps/portal/anvisa/anvisa/home!/ut/p/c5/hY_bUoMwGfSfxQfo5BcITC_ThBix5aBtOdwwpCnIkBKUjMz4enG8tu5efrOzu6hEi4f6s2vra2eGWqMclbiiAeGPngAAvKHwFLgRdtMYIL5felEr-EME_kmhGy1kUtPxk69ZYa0zGcv07wBzaUTxibo_JDKdFckwt0ID32j1nbveYa5AqxMyqmdWWpXxzHdfuiBNnshiz2t-KyZ3164ErdbRfEK9XfDi8qNnorkQJ5tgWb3xwx3Kfj7fWOn88hsf124uZzRe8vncN-QbsV67IA!/?1dmy&urile=wcm%3apath%3a/anvisa+portal/anvisa/pos+-+comercializacao+-+pos+-+uso/regulacao+de+marcado/assunto+de+interesse/mercado+de+medicamentos/listas+de+precos+de+medicamentos+03. Acesso em: 14/05/2012.

5 Beckers T, Wagemans J, Boucart M, Giersch A. Different effects of lorazepam and diazepam on perceptual integration. Vision Res. 2001 Aug;41(17):2297-303.

6 Itil T, Shapiro D, Itil KZ, Eralp E, Bergamo M, Mucci A. Discrimination of mode of action of anxiolytics using an integrated computer data bank and Dynamic Brain Mapping (CNS effects of diazepam and lorazepam). Int Clin Psychopharmacol. 1989 Oct;4(4):273-83.

7 van der Bijl P, Roelofse JA, Joubert JJ. Comparison of sublingual lorazepam with intramuscular diazepam as sedatives during oral surgery. J Oral Maxillofac Surg. 1988 Jul;46(7):559-68.

8 Hirst Allison, Sloan Richard. Benzodiazepines and related drugs for insomnia in palliative care. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD003346. DOI: 10.1002/14651858.CD003346.pub1

9 ERWIN, WILLIAM; WILLIAMS, DIANNE; SPEIR, WILLIAM. Delirium Tremens. Southern Medical Journal. Maio, 1998. Vol. 91, nº 5.



Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União

depressão, embora não tenha havido nenhuma evidência convincente para mostrar que essa combinação é mais eficaz que os antidepressivos usados sozinhos. Há sugestões de que os **benzodiazepínicos podem perder a sua eficácia a longo prazo e seu uso crônico traz riscos de dependência**¹⁰.

De acordo com revisão sistemática realizada por Wolitzky-Taylor et al., os benzodiazepínicos são os medicamentos mais usados para tratar transtornos de ansiedade em idosos apesar das reações adversas graves que eles podem causar, incluindo aumento do risco de fratura e deficiência no funcionamento cognitivo e psicomotor¹¹. Em revisão sistemática realizada por Wetherell et al., **o uso de benzodiazepínicos é contra-indicado em adultos mais velhos** muitas vezes devido a efeitos adversos sobre a cognição e equilíbrio¹².

5. Quais foram os alertas sanitários emitidos para o lorazepam?

Publicação da Organização Mundial de Saúde (OMS), 2009, sobre a gestão de problemas de saúde envolvendo usuários de drogas afirmou que em patologias envolvendo estados depressivos, **clonazepam é preferível em relação** aos benzodiazepínicos de curta-ação, tais como **lorazepam** e alprazolam que não são recomendados por causa do potencial para abuso e dependência¹³.

6. Quais são os efeitos colaterais e os riscos associados ao medicamento?

Os efeitos secundários mais frequentes associados ao lorazepam são sedação, cansaço, sonolência, alteração do caminhar, confusão, depressão, tontura, fraqueza muscular^{2,3}.

Menos comuns: reações alérgicas, Síndrome da Secreção Inadequada do Hormônio Antidiurético, diminuição do sódio no sangue, temperatura corporal baixa, pressão arterial baixa, queda da pressão arterial, náusea, intestino preso, aumento de enzimas produzidas pelo fígado, diminuição de plaquetas, **ausência de granulócitos no sangue e diminuição de hemácias, plaquetas e leucócitos conjuntamente**, tremores, vertigem, distúrbios visuais (incluindo visão dupla e visão turva), fala arrastada, dor de cabeça, convulsões/crises convulsivas, amnésia, desinibição, euforia, coma, tentativa/ideação suicida, ansiedade, agitação, excitação, hostilidade, agressão, raiva, **distúrbios do sono/insônia**, excitação sexual, **alucinações**, alteração do desejo sexual, impotência, orgasmo diminuído, **depressão respiratória**, falta de ar, falta de ar durante o sono, piora de doença pulmonar obstrutiva, reações alérgicas na pele e queda de cabelo^{2,3}.

Em pacientes idosos ou debilitados, a dose diária inicial não deve exceder 2 mg, para evitar sedação excessiva ou falta de coordenação dos movimentos do corpo^{2,3}. Há relatos de perturbação da memória associados ao uso de benzodiazepínicos^{2,3}.

Não deve ser utilizado durante a gravidez e amamentação, exceto sob orientação médica^{2,3}.

10 Furukawa Toshi A, Streiner David, Young L. Trevor, Kinoshita Yoshihiro. Antidepressants plus benzodiazepines for major depression. Cochrane Database of Systematic Reviews. In: The Cochrane Library, Issue 11, Art. No. CD001026. DOI: 10.1002/14651858.CD001026.pub1

11 Wolitzky-Taylor, K. B., Castriotta, N., Lenze, E. J., Stanley, M. A., & Craske, M. G. (2010). Anxiety disorders in older adults: a comprehensive review. Depression and Anxiety, 27, 190–211.

12 Wetherell JL, Lenze EJ, Stanley MA. Evidence-based treatment of geriatric disorders. Psychiatr Clin North Am 2005;28:871–896.

13 Disponível em: http://www.who.int/hiv/topics/idu/drug_dependence/hiv_primary_care_guidelines_searo.pdf. Acesso em 20/01/2012.



**Ministério da Saúde
Consultoria Jurídica/Advocacia Geral da União**

O uso de benzodiazepínicos, incluindo o lorazepam, pode provocar depressão respiratória potencialmente fatal, assim como dependência física e psicológica^{2,3}.

7. O que o SUS oferece para as doenças tratadas pelo medicamento?

Esse medicamento não está incluído na lista de Assistência Farmacêutica do SUS.

Alternativamente, o SUS disponibiliza os medicamentos: **carbonato de lítio** (estabilizador de humor), **valproato de sódio** ou **ácido valpróico**, **fenitoína**, **fenobarbital** e **carbamazepina** (anticonvulsivantes) **cloridrato de amitriptilina**, **cloridrato de clomipramina**, **cloridrato de nortriptilina** e **fluoxetina** (antidepressivos); **haloperidol**, **biperideno** e **clorpromazina** (antipsicóticos), **clonazepam**, **diazepam** e **midazolam** (benzodiazepínicos ansiolíticos), no âmbito do **Componente Básico da Assistência Farmacêutica**, que é a primeira linha de cuidado medicamentoso do sistema. Esse Componente é regulamentado pela Portaria GM/MS nº 1.555, de 30 de julho de 2013. Segundo tal norma, editada em consenso com todos os Estados e Municípios, cabe à União, aos Estados e aos Municípios o financiamento conjunto dos medicamentos fornecidos pelo referido componente, sendo que **os Estados, o Distrito Federal e os Municípios são responsáveis pela seleção, programação, aquisição, armazenamento, controle de estoque e prazos de validade, distribuição e dispensação dos medicamentos e insumos desse Componente, constantes dos Anexos I e IV da RENAME vigente, conforme pactuação nas respectivas CIB**¹⁴.

¹⁴ Comissões Intergestores Bipartite (CIB), são instâncias colegiadas integradas por representantes das Secretarias Estaduais de Saúde e das Secretarias Municipais de Saúde, responsáveis pela pactuação do financiamento e resolução de outras questões pertinentes à gestão no âmbito estadual.