epublicação

cim CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO

Alguns medicamentos e grupos terapêuticos devem ser descontinuados com precaução e supervisão clínica

Descontinuação de medicamentos (II)

Quais precisam de maior precaução?

DATA 2016-12-20 **AUTOR** Aurora Simón, *Diretora Técnica do CIM*

São referidos alguns medicamentos e grupos terapêuticos que devem ser descontinuados com precaução e supervisão clínica. A não inclusão de um fármaco não implica que a descontinuação não apresente problemas, pois não se trata de uma revisão exaustiva. Em geral, não são abordados métodos concretos de redução da dose, que se encontram fora do âmbito da publicação. O médico responsável pela prescrição e pelo acompanhamento da doença determinará a melhor forma de descontinuação.

Benzodiazepinas

O uso de benzodiazepinas (BZ) deve limitar-se a períodos curtos,[1] não superiores a 4 semanas. O uso prolongado pode aumentar efeitos indesejaveis,[1-3] como sonolência diurna e fadiga, alterações cognitivas ou aumento do risco de quedas e fraturas,[4] e causar tolerância (em semanas) e dependência (em semanas a meses).[1-3]

A interrupção da terapêutica com BZ pode causar efeitos agudos, especialmente ansiedade,[1-5] e sintomas como insónia, perda de apetite e de peso, tremor, transpiração, tinnitus e problemas de perceção.[2-4] Os sintomas de privação podem continuar semanas a meses após a paragem.[2,3] A paragem súbita pode causar confusão, alucinações, convulsões e uma síndroma similar a *delirium tremens*.[1,3,4,6] As BZ de ação curta causam sintomas de retirada mais facilmente.[4]

Em utilizadores crónicos de BZ é essencial o acompanhamento clínico.[1,4] É preferível a descontinuação gradual, mas não há evidência clara sobre a forma de adequação de doses ótima, tendo sido proposto um mínimo de quatro semanas e um máximo de seis meses. Alguns consideram que a forma de proceder deve vir determinada pelas circunstâncias do doente, podendo ser necessário um tempo superior.[2] Pode ser conveniente o apoio psicológico.[1,2]

Geralmente, a redução deve ser mais gradual ao alcançar doses menores.[4] Uma das estratégias para facilitar a retirada é a mudança para uma dose equivalente de uma BZ de semivida longa, como o diazepam, com posterior redução de dose.[2,4,5] No entanto, poucos dados apoiam esta abordagem e há receios relativamente aos efeitos sedativos prolongados destas BZ. Terapêuticas adjuvantes não são recomendadas por rotina.[4]

Após uso continuado, a descontinuação de outros hipnóticos (zolpidem e zopiclona), pode causar alterações do sono transitórias e outros efeitos.[7] Também devem ser diminuídos gradualmente.[8]

Antidepressores

Os antidepressores (AD) devem ser usados pelo menos quatro semanas (seis no idoso) para avaliar o efeito, continuando o tratamento durante um mínimo de seis meses (doze nos idosos).[1,9]

Os AD podem ser suspensos por resposta inadequada, remissão da doença ou reações adversas graves,[5,8] (hiponatremia, hipersensibilidade, ideação suicida, síndrome neuroléptica maligna), ou inaceitáveis para o doente (disfunção sexual).[1,8,9]

Na paragem brusca de AD, em especial se administrados mais de seis semanas ou no caso de fármacos com semivida curta (como paroxetina ou venlafaxina), podem voltar os sintomas depressivos e surgir alterações do sono, tonturas, transtornos gastrointestinais, ansiedade, parestesias, sintomas de tipo gripal e problemas de movimento.[4,8-10] Também podem surgir por esquecimento de tomas ou, ocasionalmente, na redução da dose.[1] Pode ser difícil diferenciar de uma recaída da depressão.[3,10] Em geral, os sintomas são ligeiros e autolimitados, mas podem ser mais severos em alguns doentes,[4,6,9,10] e são mais comuns com doses elevadas.[1,9]

A paragem rápida de antidepressores tricíclicos, especialmente os de maior potência anticolinérgica, como a amitriptilina, pode provocar sintomas colinérgicos de *rebound* e parkinsonismo.[3]

Os AD devem ser diminuídos gradualmente. Não é necessário nos fármacos de semivida longa, como a fluoxetina, a doses baixas (20 mg/dia).[3,5,8,9] O período de redução da dose varia com o fármaco, a dose utilizada, a duração da terapêutica e a resposta do doente.[8] Por exemplo, a paragem poderia ser repentina nos tratados por tempo inferior ou igual a uma semana,[10] e a dose reduzida durante uma a duas semanas nos tratamentos de até três semanas.[9,10] Em tratamentos de pelo menos oito semanas, tem sido referida uma redução durante umas quatro semanas,[9] (superior em fármacos com semivida curta).[4,9] Numa terapêutica de manutenção pode ser necessário reduzir durante cerca de 6 meses.[1]

Pode ser necessário parar repentinamente em caso de gravidez inesperada,[10] ou de efeitos adversos graves.[4,10] Alguns doentes podem considerar preferível um período de diminuição curto e intenso a uma retirada longa e gradual.[4,9] Se os sintomas surgidos na paragem são leves, o doente pode ser simplesmente tranquilizado, se são moderados a graves, pode ser diminuída a dose e o tempo de retirada aumentado.[10]

Quando se muda de AD, o novo fármaco pode ser introduzido lentamente, à medida que o atual vai sendo retirado. No caso dos

epublicação

cim CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO

Descontinuação de medicamentos (II)

DATA 2016-12-20 **AUTOR** Aurora Simón, *Diretora Técnica do CIM*

inibidores da recaptação da serotonina, um pode ser parado e o outro iniciado de forma imediata. Existem recomendações especificas para a mudança correta de AD concretos de outros grupos, devendo ser consideradas as características e a resposta do doente, as possíveis interações e os sintomas que possam surgir. Contudo, os estudos disponíveis são escassos,[4,11] sendo essencial o acompanhamento médico.

Após a paragem de alguns AD pode ser necessário um intervalo sem medicamentos para evitar interações e uma eventual síndrome serotoninérgica. Especial precaução na mudança de, ou para, um IMAO e de fluoxetina para outro AD.[9]

Opioides

Deve avaliar-se a necessidade de suspensão do tratamento em caso de falta de efetividade, surgimento de dependência, toxicidade inaceitável ou resolução da dor.[8]

Com o uso prolongado, e especialmente com o abuso, pode desenvolver-se dependência psicológica e física.[12] A principal complicação da paragem brusca de opioides é o surgimento de uma síndroma de abstinência, que pode incluir sintomas gastrintestinais, dor muscular, mioclonias, ansiedade, insónia, lacrimação, rinorreia, transpiração, aumento da frequência cardíaca e respiratória, entre outros.[7,8,12] A gravidade depende do indivíduo, da dose, da frequência e da duração da terapêutica.[12] Os sintomas podem manifestar-se horas, ou até meses, após a suspensão e têm uma duração variável.[8] Pode existir uma síndroma neonatal em filhos de mães dependentes. Existem diversos métodos para tratamento da dependência.[12]

Em geral, recomenda-se a diminuição gradual da dose. Poderá ser necessária uma paragem mais lenta quando existe dependência ou comorbilidades cardiorrespiratórias.[8,13]

Antipsicóticos

Os antipsicóticos (AP) utilizam-se a curto prazo para alivio de ansiedade grave e para acalmar doentes perturbados, mas geralmente são terapêuticas prolongadas.[1]

Os AP podem ser suspensos por resposta inadequada,[8,14] ausência de sintomas por mais de 3 meses,[8] ou por efeitos adversos graves (extrapiramidais, anticolinérgicos, tromboembolismo venoso, prolongamento do intervalo QT, hipotensão, diminuição do limiar convulsivo e da tolerância à glucose ou sedação).[8,14] Podem surgir neutropenia ou agranulocitose, especialmente com a clozapina, com a qual há também relatos de cardiomiopatia. As reações graves precisarão de rápida descontinuação e vigilância.

O uso de AP nos idosos apresenta um maior risco de efeitos adversos,[14] não devendo ser usados para psicose leve.[1,8] A paragem de AP neste grupo etário tem sido relacionada com aumento de risco de acidente vascular cerebral e pequeno aumento de risco de morte, quando utilizados no tratamento crónico dos sintomas da conduta ou neuropsiquiátricos associados a demência.[5,8,14]

Uma paragem repentina de AP pode recidivar as alterações psiquiátricas e causar reações de privação,[1,5,8] (problemas gastrointestinais, insónia, ansiedade, discinesias, transpiração ou sintomas psicóticos).[5,8,14] Os preparados *depot* representam um problema, pois podem ser necessários longos períodos para diminuição dos efeitos adversos.[14] Após uso prolongado, a descontinuação deve ser gradual, especialmente no caso de doses elevadas.[8] Os doentes devem ser acompanhados durante dois anos.[4,8,14]

Também podem surgir sintomas na mudança de AP, pois não atuam todos nas mesmas vias. O fármaco a retirar deve ser diminuído progressivamente, enquanto o novo vai sendo introduzido.[1,8]

Antiparkinsónicos

A retirada do medicamento pode ser motivada por resposta inadequada, ou efeitos adversos intoleráveis,[5,8] como hipotensão ortostática, alucinações ou, no caso dos agonistas dopaminérgicos, perturbações do controlo dos impulsos.[8] São bem conhecidas as disfunções motoras e as discinesias associadas a levodopa.[3,5,8]

Uma paragem brusca, ou a diminuição da dose, pode provocar efeitos graves, especialmente no caso da levodopa e dos agonistas dopaminérgicos. Podem surgir sintomas similares à síndroma maligna dos neurolépticos (sinais motores, temperatura elevada, alterações mentais e da pressão arterial, taquicardia e elevação da creatina fosfoquinase sérica).[3,5,6,8]

O ritmo de redução da dose não está bem estabelecido. No entanto, especialmente nos idosos, é recomendável que seja gradual, ao longo de 4 semanas.[5,8] Existe informação específica para cada fármaco.

Antiepiléticos

Em doentes livres de crises durante pelo menos dois anos, pode ser avaliada a eventual suspensão de antiepiléticos (AE), estimando o risco de reaparecimento da sintomatologia, principal problema associado.[5,8,15] Quando utilizados na dor neuropática, os AE são descontinuados por falta de eficácia, efeitos indesejáveis, ou resolução da dor.[4,8]

Antes da paragem, os doentes devem ser informados do seu risco de recaída e das implicações do eventual retorno de convulsões, especialmente a nível da segurança. Poucos dados apoiam um tipo particular de retirada.[15] Alguns recomendam a diminuição gradual das doses, mais progressiva nos barbitúricos e BZ.[8] O ritmo da supressão virá marcado pela resposta do doente.[8,15] Em tratamentos com vários AE é recomendável uma supressão sequencial, com início pelo fármaco mais tóxico, menos eficaz, ou pior tolerado.[8]

Na interrupção da gabapentina e da pregabalina têm sido descritos sintomas como cefaleia, convulsões, diarreia, síndrome gripal, náusea, insónia, depressão, ansiedade, dor ou sudação. É recomendável uma diminuição progressiva da dose durante pelo menos uma semana.[5,8]

Anti-hipertensores/antianginosos

Estes medicamentos podem ser descontinuados pelo surgimento de efeitos indesejaveis,[5,8] e também se o efeito puder ser alcançado apenas com alterações no estilo de vida ou nos doentes em final de vida, nos quais não têm interesse medidas preventivas.[5]

As complicações da retirada repentina dependem do fármaco e da indicação.[6] A suspensão abrupta de anti-hipertensores pode causar o retorno aos valores de pressão arterial anteriores ao tratamento num período de tempo variável, de uns dias até seis meses.[16] A suspensão dos bloqueadores beta e os agonistas alfa 2, sobretudo no caso de fármacos de ação curta, como o propranolol ou a clonidina, tem sido associada com aumento da atividade simpática e efeito *rebound* na pressão arterial.[8,16] Adicionalmente, a paragem de bloqueadores beta, especialmente em doentes coronários, pode precipitar angina, enfarte de miocárdio ou morte súbita.[16]

epublicação
cim CENTRO DE INFORMAÇÃO DO MEDICAMENTO

Descontinuação de medicamentos (II)

DATA 2016-12-20 **AUTOR** Aurora Simón, *Diretora Técnica do CIM*

A suspensão brusca de antagonistas do cálcio pode exacerbar a angina. É necessária diminuição gradual da dose no caso dos bloqueadores beta e pode ser considerada para outros anti-hipertensores.[3,5]

Antiulcerosos

São fármacos usados com frequência para indicações não justificadas e para os quais podem surgir problemas de segurança na utilização prolongada.[8,17] Podem descontinuar-se por efeitos indesejáveis ou interações, falta de indicação clínica, remissão, ou resposta inadequada.[5,17]

Na interrupção de inibidores da bomba de protões (IBP) e de antagonistas H2 pode surgir recorrência dos sintomas (dispepsia de curta duração). Tem sido relatada hipersecreção ácida de *rebound*.[3,6,8,17] Em doentes com dispepsia ou refluxo gastroesofágico, a única limitação à paragem repentina é a antecipação de persistência de sintomas.[17] Pode ser considerada uma diminuição gradual dos IBP até à suspensão,[8,19] o que pode ter especial interesse em tratamentos prolongados.[5,8] Uma vez iniciada a redução da dose, o surgimento de dispepsia pode sugerir que é necessária uma redução mais gradual.[3] Pode ser tratada com antiácidos ou alginatos.[5,8,18]

Uma revisão sobre as estratégias de retirada mostrou que é possível a interrupção de IBP sem deterioro dos sintomas, mas a redução gradual parece ser preferível.[18] Não há dados suficientes para determinar qual é a melhor estratégia. Tem sido referida uma diminuição da dose um 50% durante uma ou duas semanas e retirada após uma semana de manutenção na dose mais baixa; aumentar o intervalo entre doses (cada 2 a 3 dias) ou interromper o IBP, usando apenas quando necessário se os sintomas reaparecem. Se isto sucede é recomendável reinstaurar o tratamento com a mínima dose e frequência eficazes.[19]

Corticosteroides sistémicos

Geralmente, os corticosteroides são retirados ao atingir-se o efeito terapêutico, se não há efeitos benéficos ou surgem efeitos secundários importantes (osteoporose, cataratas, hipertensão, diabetes ou glaucoma).[8,20] Estes são mais frequentes nos tratamentos prolongados (superiores a 2-3 meses),[8,20,21] cursos curtos repetidos ou com doses elevadas.[21]

A paragem repentina pode causar insuficiência adrenal em doentes em que os corticosteroides exógenos tenham causado supressão do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal.[6,20] Os sintomas podem incluir: fraqueza, cansaço, náuseas, vómitos, diarreia, dor abdominal, hipoglicemia e hipotensão. Com uma redução gradual da dose, o organismo retoma a produção natural e não surgem sintomas de retirada.[21] A paragem terá de ser súbita em caso de complicações como, p. ex., a psicose induzida por esteroides.[20]

Têm sido propostas diversas regras de descontinuação,[8] mas poucos dados apoiam uma concreta.[20] Geralmente, se administrados durante um período curto, até 3 semanas, podem suspender-se sem diminuição gradual da dose.[20,21] Esta deve existir se administrados por tempo superior e, em períodos mais curtos, quando usados em doses elevadas.[3,8] Deve ser considerado o estado de saúde e a posologia utilizada.[8]

Se a doença recidivar, a dose terá de ser aumentada e a descontinuação mais gradual. Pode ser precisa uma dose superior em períodos de *stress* por infeção, trauma ou cirurgia.[3]

Outros fármacos

A retirada brusca de metilfenidato ou atomoxetina pode causar alterações mentais e têm sido descritos problemas cognitivos e da conduta com medicamentos para a doença de Alzheimer. Não existem instruções concretas para a descontinuação.[8] Se possível, a descontinuação dos inibidores da colinesterase deve ser gradual, vigiando o possível deterioro cognitivo ou funcional.[4] Também é recomendada a interrupção gradual dos relaxantes musculares baclofeno e tizanidina.[7]

A paragem, temporal ou definitiva, ou a alteração posológica dos anticoagulantes (AC) precisa de orientação médica. Pode ser necessária por aumento do risco hemorrágico ou antes de procedimento cirúrgico ou dental. Ao retomar a terapêutica com AC cumarínicos, após interrupção temporária, pode usar-se inicialmente um AC de outro tipo, pois o inicio do efeito demora uns dias.[22]

Referências bibliográficas

1. Stopping medicines. WeMerec Bulletin. Jan, 2010. [acedido a 19/04/2016]. Disponível em: http://www.wemerec.org/Documents/Bulletins/StoppingMedicinesBulletinOnline.pdf
2. Stopping medicines-benzodiazepines. Online content. WeMeReC, 2009. [acedido a 19/04/2016]. Disponível em: https://www.wemerec.org/Documents/enotes/WithdrawingBenzodiazepine2009.pdf
3. A practical guide to stopping medicines in older people. Best Practice Journal 2010; New Zealand. [acedido a 19/04/2016]. Disponível em: http://www.bpac.org.nz/BPJ/2010/April/docs/bpj_27_stop_guide_pages_10-23.pdf
4. Hogan DB. Strategies for discontinuing psychotropic medications. CGS. Journal of CME 2014 [acedido a 19/04/2016]; 4(2): 14-17. Disponível em: http://www.canadiangeriatrics.ca/default/index.cfm/journals/canadian-geriatrics-society-journal-of-cme/cme-journal-vol-4-issue-2-2014/strategies-for-discontinuing-psychotropic-medications/
5. No hay medicamentos «para toda la vida». Infac 2013[acedido a 19/04/2016]; 21: 10-17. Disponível em: http://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac/eu_miez/adjuntos/INFAC_Vol_21_N_2.pdf
6. Le Couteur. Deprescribing. Aust Presc 2011; 34(6): 182-85.
7. Drugdex®. Micromedex®, 2016. Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. [acedido a 27/06/2016]. Disponível em: http://www.micromedexsolutions.com/
8. ¿Cómo y cuándo se debe hacer una reducción gradual de la dosis de los medicamentos? Butlletí d´Informació Terapéutica. 2015 [acedido a 19/04/2016]; 26(7): 45-53. Disponível em: http://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1870/BIT_2015_26_07_cas.pdf?sequence=2
9. Stopping medicines-antidepressants. Online content. WeMeReC, 2009. [acedido a 19/04/2016]. Disponível em: https://www.wemerec.org/Documents/enotes/Stoppingantidepressantse-notes.pdf
10. Hirsch M, Birnbaum RJ. Discontinuing antidepressant medications in adults. UpToDate, Feb 2016. Disponível em: www.uptodate.com
11. Hirsch M, Birnbaum RJ. Switching antidepressant medications in adults. UpToDate, Feb 2016. Disponível em: www.uptodate.com
12. Brayfield A. ed. Martindale The Complete Drug Reference, 38th ed. London, The Pharmaceutical Press, 2014.
13. Kahan M, Mailis-Gagnon A, Wilson L, Srivastava A. Canadian guideline for safe and effective use of opioids for chronic noncancer pain: Clinical summary for family physicians. Part 1: general population. Canadian Family Physician. 2011;57(11):1257-1266.
14. Stopping medicines-antipsychotics. Online content. WeMeReC, 2010. [acedido a 19/04/2016]. Disponível em: https://www.wemerec.org/Documents/enotes/StoppingAntipsychoticse-notesWeb.pdf
15. Hixson JD. Stopping Antiepileptic Drugs: When and Why? Current Treatment Options in Neurology. 2010;12(5):434-442.
16. Kaplan NM. Withdrawal syndromes with antihypertensive therapy. UpToDate. Mar 2016
17. Stopping medicines-proton pump inhibitors. Online content. WeMeReC, 2010. [acedido a 19/04/2016]. Disponível em: https://www.wemerec.org/Documents/enotes/StoppingPPIsenotes.pdf
18. Haastrup P, Paulsen MS, Begtrup LM, Hansen JM, Jarbøl DE. Strategies for discontinuation of proton pump inhibitors: a systematic review. Fam Pract. 2014;31(6):625-30.
19. Inhibidores de la bomba de protones (IBP): recomendaciones de uso. Infac. 2016; 24(8): 44-51.
20. Furst DE, Saag KG. Glucocorticoid withdrawal. UpToDate, Mar 2014. Disponível em: www.uptodate.com.
21. Tidy C. Oral steroids. Patient UK. Last rev. 2015 [acedido a 19/04/2016]. Disponível em: http://patient.info/health/oral-steroids
22. Stopping warfarin. NPS MedicineWise. 2012. [acedido a 19/04/2016]. Disponível em: http://www.nps.org.au/medicines/heart-blood-and-blood-vessels/anti-clotting-medicines/for-individuals/anticoagulant-medicines/for-individuals/active-ingredients/warfarin/for-individuals/stopping-warfarin