

# Boletim do



# cim

## TERAPÊUTICA DA LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

### INTRODUÇÃO

A Leucemia Linfocítica Crónica (LLC) é uma doença das células linfóides, prevalente no idoso, diagnosticada em cerca de 90% dos doentes numa fase inicial/intermédia e assintomática. Em muitos dos casos, a LLC é uma doença oncológica indolente, e não altera a esperança de vida. Noutros, pode progredir rapidamente, e em fases avançadas da doença surgem complicações frequentes como anemia, infecções graves e insuficiência medular.<sup>1</sup>

O tratamento precoce não demonstrou qualquer benefício na sobrevivência, pelo que o doente só deverá iniciar tratamento quando apresentar critérios de doença activa.

Os factores de prognóstico de progressão da doença (timidina c-nase sérica, microglobulina beta-2 sérica, mutações genómicas, CD38, CD49) são conhecidos, mas não estão validados prospectivamente.<sup>2</sup> Por outro lado, não existe evidência de que a intervenção com quimio-imunoterapia orientada por factores de risco possa alterar a evolução inicial da LLC em doentes assintomáticos. Nestes doentes, a recomendação é vigiar activamente e ajustar o intervalo de monitorização ao perfil de risco do doente.<sup>1,3</sup>

### TERAPÊUTICA DA LLC

No tratamento da LLC o clorambucilo foi considerado durante várias décadas a terapêutica "Gold Standard", e hoje continua a ser uma opção útil, particularmente em idosos frágeis ou doentes sem condição física para terapêuticas mais agressivas.<sup>3,4</sup> Tem como vantagem a baixa toxicidade, o baixo custo e a conveniência da administração oral. Tem como desvantagens as baixas ou inexistentes respostas completas (RC) e os efeitos secundários decorrentes do seu uso prolongado (citopenias, mielodisplasia e leucemia aguda secundária). Resultados recentes mostraram que a associação do clorambucilo com um fármaco anti-CD20 melhora a sua efectividade, pelo que se usa cada vez menos em monoterapia.

A fludarabina é um análogo da purina que em monoterapia induz sobrevivências globais (SG) superiores às de outros alquilantes, e mais remissões completas que outras terapêuticas convencionais, mas não melhora a sobrevivência global em monoterapia.<sup>2,4</sup> A bendamustina, quando comparada com o clorambucilo, melhora a resposta e a sua duração, é mais eficaz mas induz maior toxicidade.<sup>2</sup>

Os anticorpos monoclonais anti-CD20 actuam na fosfoproteína fosforilada CD20 activada, expressa na superfície da maioria das células B maduras. Quando usados na LLC, demonstraram melhorar a eficácia da quimioterapia. Destes, o rituximab, quando associado à quimioterapia mostrou ser muito eficaz no tratamento da doença.

O ofatumumab é um anticorpo monoclonal humanizado com elevada afinidade para o antígeno CD20, que induz o aumento da citotoxicidade celular dependente do complemento. Foi recentemente aprovado em monoterapia em doentes refractários à fludarabina e ao alemtuzumab, e está indicado em associação com a bendamustina ou com o clorambucilo. Comparativamente com o clorambucilo em monoterapia, a associação ofatumumab

e clorambucilo demonstrou maior eficácia, mas com uma toxicidade moderadamente superior.<sup>2</sup>

O obinutuzumab é um novo anticorpo monoclonal humanizado com elevada afinidade para o antígeno CD20, que induz aumento da citotoxicidade celular e morte das células B. Em estudos de fase II demonstrou uma resposta global de 30% e uma mediana de sobrevivência livre de progressão (SLP) de 10,7 meses, resultados que justificaram a realização de ensaios clínicos em associação.<sup>2,5</sup> O obinutuzumab/clorambucilo, comparativamente com o clorambucilo ou com o clorambucilo/rituximab, demonstrou maior eficácia, com um perfil de toxicidade considerado aceitável, o que levou à sua aprovação na LLC em doentes sem indicação para imuno-quimioterapia.

O alemtuzumab é um anticorpo monoclonal humanizado anti-CD52. Em monoterapia produziu respostas em 33-53% dos doentes, com uma duração mediana de resposta de 8,7-15,4 meses, em doentes com LLC avançada, após duas linhas de terapêuticas prévias. Apesar de constituir uma alternativa nos doentes com factor de mau prognóstico, o acesso ao medicamento só é possível mediante um programa de uso compassivo.<sup>2,4</sup>

Os receptores de sinal das células B, quando activados de forma contínua ou repetida, parecem ter um papel importante na sobrevivência das células na LLC. Este facto, levou ao desenho de várias moléculas inibidoras da sinalização dos receptores das células B, como o idelalisib, o ibrutinib e o ABT-199 (inibidor da BCL-2). Todas estas moléculas demonstraram respostas rápidas e prolongadas, com um perfil de toxicidade favorável e constituem hoje uma estratégia potente para tratar a doença.<sup>4,6,7</sup>

O idelalisib, como inibidor da fosfatidilinositol 3-cinase p110δ, induz a apoptose e reduz a proliferação das células B malignas e tumorais primárias, reduzindo desta forma a viabilidade celular.<sup>8</sup>

O ibrutinib é um inibidor irreversível da tirosina cinase de Bruton (TCB), uma molécula de sinalização do receptor de antígeno das células B, que leva à apoptose e à diminuição da proliferação celular e libertação de citocinas. Estudos pré-clínicos demonstraram que o ibrutinib inibe eficazmente a proliferação maligna das células B e a sua sobrevivência *in vivo*, bem como a migração celular.<sup>1,2</sup>

O idelalisib em associação com rituximab, e o ibrutinib em monoterapia, foram aprovados para o tratamento de doentes adultos com LLC, que receberam pelo menos uma terapêutica prévia, ou em primeira linha na presença de deleção em 17p ou mutação TP53, em doentes não elegíveis para quimio-imunoterapia.<sup>4,8,9</sup>

O idelalisib e o ibrutinib são assim novas opções terapêuticas para os doentes com LLC com recidiva, disponíveis por via oral.<sup>5,10</sup> Num estudo de fase III em 220 doentes com LLC, o idelalisib em associação com o rituximab *versus* o grupo controlo com rituximab, obteve uma SLP de 19,4 meses *versus* 5,6 meses, e uma taxa de resposta de 81% *versus* 13% e uma SG aos 12 meses de 92% *versus* 80%, respectivamente.<sup>7</sup> A toxicidade mais frequentemente descrita (20%) foi a ocorrência de febre,

náuseas, tosse e reacções gastrointestinais. Foi ainda descrita hepatotoxicidade, pneumonite, diarreia, colite, perfuração gastrointestinal e reacções cutâneas.<sup>8,13,14</sup> No estudo PCYC-1112-CA de fase III do ibrutinib vs ofatumumab, com 391 doentes em recaída ou refractários, a taxa de resposta global foi de 42,6% versus 4,1%, respectivamente. A

SLP não foi alcançada no grupo do ibrutinib e foi de 8,1% no grupo do ofatumumab.<sup>9</sup> Aos 26 meses, a SG foi de 83% e a SLP de 75%. As toxicidades mais frequentes foram a infecção do tracto respiratório superior, tosse, edema, fadiga, neutropénia, anemia, trombocitopenia, petéquias, cefaleias, hemorragia, diarreia, náuseas, vómitos, obstipação, exantema e artralgias.<sup>9,11,12</sup>

TABELA 1- TERAPÊUTICA DE PRIMEIRA LINHA DA LLC

Fase da Doença	Situação do doente	del17p - mutP53	Terapêutica
Inactiva	Irrelevante	Irrelevante	Nenhuma
Activa	Boa condição física	Não	FCR (BR > 65 anos)
		Sim	Ibrutinib ou idelalisib+rituximab (TX alogénico)
	Má condição física	Não	Clorambucilo+rituximab
		Sim	Ibrutinib ou idelalisib+rituximab; alemtuzumab

FCR – Fludarabina, clorambucilo, rituximab; BR – Bendamustina + rituximab; TX Alogénico – Transplante alogénico de células precursoras da medula óssea<sup>2</sup>

### LLC em doentes assintomáticos, em estágio inicial

A observação cuidadosa da progressão da doença e das suas complicações, juntamente com as intervenções preventivas adequadas, permanece a terapêutica padrão para os doentes com LLC em estágio inicial assintomáticos, mesmo que possuam a mutação 17p/TP53, um indicador do alto risco da doença. Nestes doentes, os factores de prognóstico da doença são importantes para planear a sua monitorização.

### LLC em doentes sintomáticos

De acordo com as recomendações actuais, têm indicação para tratamento os doentes com LLC em estágio avançado ou sintomáticos. Os factores críticos determinantes da escolha do tratamento são a presença de mutação 17p/TP53, a condição física, a idade do doente e a duração da resposta à terapêutica anterior.<sup>4</sup> A associação de um anticorpo anti-CD20 (rituximab, ofatumumab, obinituzumab) com quimioterapia constitui a terapêutica padrão inicial, excepto se existir uma mutação 17p ou TP53. Sempre que um doente se apresente com uma boa condição física, sem factores de risco de mau prognóstico (mutação 17p ou TP53), tem como opção o esquema de quimio-imunoterapia com fludarabina, ciclofosfamida e rituximab (FCR), com excepção dos doentes com idade superior a 65 anos em boa condição física, nos quais pode ser ponderada a utilização de bendamustina/rituximab (BR). Esta indicação baseia-se nas elevadas taxas de resposta (resposta completa (RC) de 40-50%), prolongamento da SLP e na elevada sobrevivência global. Os doentes com alteração da condição física ou função renal alterada (Clcr <30-50 mL/min), podem não tolerar o FCR. Nestes doentes os ensaios clínicos realizados sugerem outros regimes como o clorambucilo/rituximab (CR), melhor tolerado, apesar da SLP e de taxas de resposta inferiores.<sup>1,2</sup>

Os doentes sintomáticos com deleção 17p ou mutação TP53, apresentam resultados inferiores aos que não têm a mutação, em termos de SLP e SG pelo que a terapêutica padrão inicial atrás referida não é a melhor opção, havendo indicação para fazer um dos dois novos inibidores da cinase: o idelalisib + rituximab ou ibrutinib em monoterapia. Esta indicação baseia-se na eficácia demonstrada a longo prazo na subpopulação de elevado risco. Nestes doentes, o transplante alogénico de células precursoras hematopoiéticas deve ser ponderado na primeira ou segunda recaída, desde que a condição física o permita. Nos doentes com má condição física, que não tolerem o esquema anterior, há como alternativa o alemtuzumab em monoterapia. É importante referir que, quando há necessidade de parar os inibidores da cinase, as recaídas podem ser fulminantes.<sup>1,4</sup>

### Terapêutica de segunda linha

Na LLC, a terapêutica de 1.ª linha pode repetir-se se a duração da remissão for superior a 24-36 meses.<sup>1,2</sup> Após terapêutica inicial com imuno-quimioterapia, muitas vezes os doentes não toleram outra quimioterapia, ficando as alternativas terapêuticas disponíveis muito reduzidas.<sup>3</sup> Na LLC refractária ao tratamento (definida como recidiva nos

primeiros 6 meses após o último tratamento), a selecção da terapêutica está dificultada. As opções passam pelo uso de idelalisib/rituximab ou ibrutinib, inclusão do doente em ensaio clínico (ex: ABT-199) alemtuzumab ou transplante alogénico de células precursoras hematopoiéticas, com intenção curativa.<sup>1,2</sup>

### CONCLUSÃO

À semelhança do que se observa com outras doenças hematológicas, neste momento assistimos a alterações rápidas e dinâmicas no tratamento da LLC que contribuem para o aumento significativo da sobrevivência e da qualidade de vida dos doentes. A aprovação recente dos novos fármacos ibrutinib e idelalisib na Europa, traduz os avanços na terapêutica desta patologia, que não se observavam desde o desenvolvimento dos anticorpos anti-CD20. Estes novos fármacos representam uma mudança de paradigma na abordagem da doença, tendo o uso da quimioterapia convencional evoluído para a utilização de fármacos com acção dirigida e apresentados em formulações de administração oral. Torna-se então importante a intervenção do Farmacêutico Hospitalar, que tem um papel fundamental na informação do doente, particularmente sobre a potencial toxicidade destes fármacos e os cuidados a ter caso se observem os efeitos adversos descritos, bem como na detecção precoce de efeitos adversos graves.

Ana Paula Carrondo

Farmacêutica

Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria; Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

### Referências Bibliográficas

- Stilgenbauer S, Richard R. 2015. Management of Chronic Lymphocytic Leukemia. ASCO 165-175.
- Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2015 Update on diagnosis, risk stratification, and treatment. Am J Hematol. 2015; 90(5): 446-60.
- Danilov AV. Targeted therapy in chronic lymphocytic leukemia: past, present, and future. Clin Ther. 2013; 35(9): 1258-70.
- Eichhorst B, Robak T, Montserrat E, Ghia P, Hillmen P, Hallek M. et al. Chronic lymphocytic leukaemia: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015; 26 (Supplement 5): v78-v84.
- Shah A. Obinituzumab: a novel anti-CD20 monoclonal antibody for previously untreated chronic lymphocytic leukemia. Ann Pharmacother. 2014; 48(10): 1356-61.
- Gillman MK. Idelalisib: a review of its use in chronic lymphocytic leukaemia and indolent non-Hodgkin's lymphoma. Targ Oncol. 2015; 10: 141-151.
- Burger JA, Okkenhaug K. Haematological cancer: idelalisib- targeting PI3Kdelta in patients with B-cell malignancies. Nat Rev Clin Oncol. 2014; 11(4): 184-6.
- Resumo das características do medicamento Zydelig®. [http://www.ema.europa.eu/docs/pt\\_PT/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/003843/WC500175377.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_Product_Information/human/003843/WC500175377.pdf). Acedido em 26 de Outubro de 2015.
- Resumo das características do medicamento IMBRUVICA®. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/003791/WC500177775.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/003791/WC500177775.pdf). Acedido em 26 de Novembro de 2015.
- Byrd JC, Furman RR, Coutre SE, Flinn IW, Burger JA, Blum KA. et al. Targeting BTK with ibrutinib in relapsed chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med. 2013; 369: 32-42.
- Chavez JC, Sahakian E, Pinilla-Ibarz J. Ibrutinib: an evidence-based review of its potential in the treatment of advanced chronic lymphocytic leukemia. Core Evid. 2013; 8: 37-45.
- Peterson D, Schwartz J. Ibrutinib in relapsed or refractory mantle cell lymphoma and chronic lymphocytic leukemia. J Adv Pract Oncol. 2014; 5: 348-54.
- Furman RR, Sharman JP, Coutre SE, Cheson BD, Pagel JM, Hillmen P. et al. Idelalisib and Rituximab in Relapsed Chronic Lymphocytic Leukemia. N Engl J Med. 2014; 370: 997-1007.
- Brown JR, Byrd JC, Coutre SE, Benson DM, Flinn IW, Wagner-Johnston ND. et al. Idelalisib, an inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase p110δ, for relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. Blood. 2014; 123(22): 3390-3397.

# UTILIZAÇÃO DE BENZODIAZEPINAS: ESTRATÉGIAS PARA O SEU USO RACIONAL

## INTRODUÇÃO

Desde o aparecimento do clordiazepóxido, o primeiro fármaco do grupo das benzodiazepinas (BZD) comercializado, muitas outras moléculas de características semelhantes foram sendo adicionadas ao armamentário terapêutico moderno. Estes medicamentos, que atuam como ansiolíticos, sedativos e hipnóticos, rapidamente se tornaram no tratamento de referência para os problemas de ansiedade e insónia – em oposição às terapêuticas utilizadas anteriormente, os barbitúricos –, sendo um dos grupos farmacológicos mais prescritos na atualidade.<sup>1-3</sup>

De acordo com um estudo do INFARMED, entre 2000 e 2012 assistiu-se em Portugal a um aumento do consumo de psicofármacos, incluindo os ansiolíticos, sedativos e hipnóticos. Este continua a ser o subgrupo com maior utilização, com 96 DHD<sup>1</sup>, sendo o consumo nacional muito superior ao de outros países europeus, como a Itália (53 DHD), a Noruega (62 DHD) e a Dinamarca (31 DHD).<sup>4</sup> Na Administração Regional de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo (ARSLVT), o consumo de ansiolíticos, sedativos e hipnóticos é igualmente elevado, correspondendo em 2014 a 70,8 DHD (em 2012 era de 64,8). A sua faturação em 2014 rondou os 33 milhões de euros em PVP<sup>2</sup> e os 7,6 milhões de embalagens. Este

consumo aumentou, nos últimos 3 anos (2012 a 2014), 8% em volume e 15% em valor. As DCI mais prescritas em DHD foram o alprazolam (28,1%), o lorazepam (15,9%) e o diazepam (12,7%).

## ALGUNS ASPETOS FARMACOLÓGICOS

As BZD atuam potenciando a ação inibitória do ácido gama-aminobutírico (GABA) na neurotransmissão. Apesar de se utilizarem principalmente no tratamento da insónia e da ansiedade, algumas são também eficazes na perturbação de pânico, como anticonvulsivantes e relaxantes musculares, no tratamento da desintoxicação alcoólica e na síndrome de abstinência a opioides.<sup>1-3,5</sup>

A maioria das BZD é metabolizada a nível hepático, via citocromo P450 (oxidação) ou por conjugação. A última via é preferível no doente idoso, dado ser menos afetada por alterações relacionadas com o envelhecimento que possam conduzir a maior toxicidade.<sup>1,2</sup>

As BZD diferem quanto ao tempo de semivida. As BZD de semivida curta são úteis como hipnóticas, evitando o efeito de sedação diurna comum às de semivida mais longa que apresentam vantagens na ansiedade generalizada (Tabela 1).

TABELA 1. ALGUMAS CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DAS BENZODIAZEPINAS. *Adaptado das referências 2 e 5*

DCI	INDICAÇÃO	METABOLISMO	DCI	INDICAÇÃO	METABOLISMO
<b>Ação curta (&lt;6 horas)</b>			<b>Ação longa (&gt;24 horas)</b>		
Brotizolam	hipnótico	Oxidação	Flurazepam	hipnótico	Oxidação
Midazolam	hipnótico	Oxidação	Clorazepato dipotássico	ansiolítico	Oxidação
Triazolam	hipnótico	Oxidação	Clordiazepóxido	ansiolítico	Oxidação
<b>Ação Intermédia (6-24 horas)</b>			Diazepam	ansiolítico	Oxidação
Loprazolam	hipnótico	Conjugação	Halazepam	ansiolítico	Oxidação
Oxazepam	ansiolítico	Conjugação	Cetazolam	ansiolítico	Oxidação
Alprazolam	ansiolítico	Oxidação	Clobazam	ansiolítico	Oxidação
Bromazepam	ansiolítico	Oxidação	Cloxazolam	ansiolítico	Conjugação
Lorazepam	ansiolítico/hipnótico	Conjugação	Mexazolam	ansiolítico	Oxidação
Estazolam	hipnótico	Oxidação	Loflazepato de etilo	ansiolítico	Conjugação
Temazepam	hipnótico	Conjugação	Przepam	ansiolítico	Conjugação

## PERFIL DE SEGURANÇA

De entre os efeitos secundários das BZD, os efeitos no cérebro e no comportamento são os mais temidos, podendo causar sedação e alterações psicomotoras, que originam quedas, fraturas ósseas e acidentes de viação.<sup>1,6,7</sup> São responsáveis pelo surgimento de reações paradoxais, com irritabilidade, agitação e sintomatologia psicótica.<sup>1,3,5</sup> Especialmente importante é a deterioração cognitiva que originam, com o aparecimento de amnésia anterógrada, diminuição da vigilância e confusão mental, potencialmente confundidas com a instalação de demência nos idosos.<sup>1,6,8</sup>

Os idosos são mais suscetíveis aos efeitos adversos das BZD, sendo estes fármacos desaconselhados pela Sociedade Americana de Geriatria como primeira opção no tratamento da insónia, agitação ou delírio.<sup>9</sup>

A utilização de BZD está ainda relacionada com sintomas de privação e ansiedade “rebound”, tolerância e dependência.<sup>1,5</sup> Um estudo observacional recente relaciona-as com um aumento da mortalidade.<sup>10</sup>

As reações adversas a BZD são tanto mais frequentes quanto maior for a semivida do fármaco utilizado (principalmente se > 24 horas) e diretamente proporcionais às doses e duração do tratamento.<sup>1,3</sup> A utilização concomitante de outras substâncias psicoativas, como o álcool, potencia a gravidade e extensão destes efeitos.<sup>2,5,6</sup> As BZD de semivida mais curta (< 8 horas) apresentam um maior potencial de adição.<sup>2,3</sup>

## SOBREUTILIZAÇÃO DE BENZODIAZEPINAS

Apesar de percecionadas como muito eficazes e bem toleradas, os efeitos secundários que originam e a tolerância e dependência que causam tornam o elevado consumo de BZD um grave problema de saúde pública.<sup>1,5,11</sup> Considera-se que a sua prescrição é excessiva, face às indicações clínicas aprovadas, e que a sua utilização é demasiadas vezes prolongada por períodos superiores aos indicados.<sup>1,4</sup> Inúmeros organismos por todo o mundo têm lançado campanhas direcionadas a minorar a sua utilização inadequada e, por conseguinte, os seus efeitos deletérios.<sup>5,11-13</sup>

Em Portugal, a DGS publicou em 2011 a Norma “Abordagem Terapêutica da Ansiedade e Insónia”, onde se procura promover o uso racional destes fármacos.<sup>5</sup>

## ESTRATÉGIAS PARA O USO RACIONAL DE BENZODIAZEPINAS

A melhor estratégia para a redução das complicações associadas às BZD é preventiva, evitando a sua prescrição inadequada, através da seleção criteriosa dos doentes que delas beneficiam e do cumprimento escrupuloso dos esquemas terapêuticos aprovados.<sup>11</sup>

A boa prática clínica recomenda que sejam observados os seguintes princípios na prescrição de BZD:<sup>5</sup>

- Adoção de medidas não farmacológicas (terapia cognitivo-comportamental, modificação de estilos de vida e medidas higiénicas do sono) prévias ao início da terapêutica com BZD (Tabela 2);

<sup>1</sup> DHD é a dose diária definida (DDD) por 1000 habitantes por dia. Corresponde à proporção da população que diariamente recebe tratamento com um dado medicamento numa dada dose média.<sup>4</sup>  
<sup>2</sup> PVP – Preço de Venda ao Público, inclui o encargo para o Estado e para o utente.

**TABELA 2. MEDIDAS DE HIGIENE DO SONO.**  
Adaptado das referências 2 e 17

Fazer	Evitar
Ir para a cama só quando tiver sono	Atividades stressantes antes de se deitar
Levantar-se todos os dias à mesma hora, incluindo aos fins de semana	Refeições abundantes antes de se deitar
Manter condições ambientais de luz, som e temperatura adequadas ao sono	Sestas durante o dia
Praticar exercícios de relaxamento antes de se deitar	Ou reduzir o consumo de álcool, hipnóticos ou cafeína
Praticar exercício físico moderado no final da tarde	Ficar na cama depois de despertar de manhã
Tomar um banho relaxante antes de se deitar	

- Caso não haja remissão de sintomas, adiciona-se a BZD por períodos curtos e nas doses mínimas efetivas;
- Os doentes devem ser informados dos objetivos terapêuticos, duração do tratamento e dos efeitos secundários mais graves;
- Quando alcançada a remissão da sintomatologia clínica deve dar-se início à descontinuação da BZD;
- Reavaliação periódica da situação clínica (mensal, se a BZD for sedativa, trimestral, se for ansiolítica), com o objetivo de determinar a necessidade da continuação do tratamento;
- A descontinuação deve ser lenta e progressiva, evitando-se a síndrome de privação.

São consideradas situações de potencial **prescrição clinicamente não indicada de BZD** as seguintes:<sup>5</sup>

- Tratamento sintomático da ansiedade ou insónias ligeiras a moderadas;
- Utilização de mais do que uma BZD ansiolítica ou hipnótica no tratamento da ansiedade ou insónia, respetivamente;
- Utilização em indivíduos com histórico de abuso de substâncias;
- Utilização por períodos superiores a 8-12 semanas (ansiedade) e superiores a 4 semanas (insónia), incluindo o período de descontinuação. O prolongamento deste período deverá ser excepcional, com reavaliação em consulta especializada. O *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) é mais restritivo, recomendando apenas uma duração de tratamento (insónia e ansiedade) de 2-4 semanas, incluindo o período de descontinuação.<sup>13</sup>
- Tratamento da ansiedade manifestada numa perturbação de ansiedade – o *tratamento preferencial* é com *antidepressivos*. O alprazolam constitui uma exceção, tendo indicação no tratamento a curto prazo da perturbação de pânico.

Em regra, os estudos demonstram uma baixa adesão às orientações clínicas, quer no que concerne a descontinuação gradual, quer na necessidade de reavaliação do tratamento com BZD.<sup>2,3,14-16</sup>

## DESCONTINUAÇÃO DE BENZODIAZEPINAS

Várias estratégias de descontinuação de BZD têm sido sugeridas e testadas, na busca das mais eficazes e eficientes. As experiências ditas de **intervenção mínima** – na qual depois de se identificarem os consumidores crónicos de BZD, é-lhes enviada uma carta com informação incidindo nos efeitos adversos a longo prazo e explicando como realizar de forma segura e eficaz a suspensão gradual da sua BZD –, apresentam uma taxa de sucesso entre 18%-22%.<sup>2,14-17</sup> As **intervensões estruturadas** envolvem consultas com o médico, onde se discute com o doente os benefícios da suspensão gradual da medicação, e apresentam resultados bastante variáveis (24%-62%), dependentes das diferenças na complexidade da intervenção selecionada.<sup>3,11,14</sup> As estratégias anteriores poderão ser reforçadas com fármacos de apoio ou técnicas cognitivo-comportamentais – medidas geralmente reservadas para casos muito complexos de dependência, dado o limitado benefício que aportam face à complexidade que integram.<sup>2,14,15</sup>

Independentemente da técnica selecionada, para que a suspensão da terapêutica com BZD tenha uma boa adesão, é importante que seja realizada através de uma **abordagem de descontinuação gradual**.<sup>11,14-17</sup>

**Etapa 1. Reavaliar o tratamento com BZD**, aferindo sobre a manutenção da necessidade e resultados clínicos (efetividade e segurança) obtidos.

**Etapa 2. Avaliar a existência e o nível de dependência**, que depende da BZD (dose, semivida média e potência), da duração do consumo e do próprio doente. Em função do grau de dependência, seleciona-se a pauta de redução da dose de BZD a utilizar. A dose total diária deverá ser reduzida em 10%-25%, a cada 2-3 semanas, até à suspensão total. Poderá ser útil a substituição temporária da BZD de semivida curta por uma BZD de semivida longa (ex. diazepam), em doses equivalentes, diminuindo-se a frequência e gravidade das síndromas de privação.

**Etapa 3. Preparar o doente para a cessação da BZD**, informando-o que os benefícios da medicação são limitados no tempo e que o prolongar do tratamento diminui a eficácia (tolerância) e aumenta os riscos (dependência, privação, quedas e alterações na memória); entregar-lhe a pauta com o descalonamento selecionado.

**Etapa 4. Avaliar clinicamente os resultados da interrupção da BZD**, com visitas de seguimento a cada 2-4 semanas. Se a sintomatologia se mantiver ausente, a descontinuação foi bem-sucedida; se aparecerem sintomas de abstinência, atrasa-se por algumas semanas a redução de dose seguinte; se houver um retorno da sintomatologia, recomenda-se a utilização intermitente ou em SOS da BZD.

## CONCLUSÃO

Os ansiolíticos, sedativos e hipnóticos permanecem como o grupo de psicofármacos mais prescritos em Portugal, sendo as BZD e medicamentos relacionados o subgrupo com maior expressão. Dada a sua toxicidade psicomotora e a indução de fenómenos de tolerância e dependência, devem desenvolver-se estratégias que previnam a sua sobreutilização e fomentem a sua desprescrição. Independentemente da estratégia selecionada para a descontinuação da terapêutica com BZD, é importante envolver o doente, informando-o sobre os objetivos, perfil de segurança e limitações temporais desta medicação.

**Nadine Ribeiro\***, **António Faria Vaz\*\***

\* Farmacêutica, Comissão de Farmácia e Terapêutica da ARSLVT

\*\* Médico, Presidente da Comissão de Farmácia e Terapêutica da ARSLVT

## Referências bibliográficas

1. Lader M. Benzodiazepines revisited-will we ever learn? *Addiction*. 2011; 106: 2086-2109.
2. Azparren A, Garcia I. Estrategias para la deprescripción de benzodiazepinas. *Boletín de Información Farmacoterapéutica de Navarra*. 2014; 22(2): 1-12.
3. Montes E, Plasencia M, Amela R, Pérez M, Bañón N, Lobato S, Sánchez JA. Uso adecuado de Benzodiazepinas en insomnio y ansiedad. *Boletín Canario de Uso Racional del Medicamento del SCS*. 2014; 6(1): 1-8.
4. Furtado C. Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental (2000-2012). *INFARMED*. 2013.
5. Direção-Geral de Saúde. NOC N.º 055/2011. Abordagem Terapêutica da Ansiedade e Insónia.
6. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs*. 2004; 18: 37-48.
7. Khong TP, de Vries F, Goldenberg JS, Klungel OH, Robinson NJ, Ibañez L, Petri H. Potential impact of benzodiazepine use on the rate of hip fractures in five large European countries and the United States. *Calcif Tissue Int*. 2012; 91: 24-31.
8. Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Pérès K, Kurth T, Pariente A. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 2012; 345: e6231.
9. AGS Choosing Wisely Workgroup. American geriatrics society identifies five things that healthcare providers and patients should question. *JAGS*. 2013; 61: 622-31.
10. Weich S, Pearce HL, Croft P, Singh S, Crome J, Bashford J, Frisher M. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ*. 2014; 348: g1996.
11. Vicens C, Fiol F. Abordaje de la deshabitación de benzodiazepinas en atención primaria. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2008; 32: 52-57.
12. European Medicines Agency. Summary of product characteristics for benzodiazepines as anxiolytics or hypnotics. 1994. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003774.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003774.pdf). [Acedido a 03.11.2015].
13. National Institute for Health and Clinical Excellence. Guideline Number 113. Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. NICE 2011. Disponível em: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg113/resources/generalised-anxiety-disorder-and-panic-disorder-in-adults-management-35109387756997> [Acedido a 08.11.2015].
14. Smith A, Tett S. Improving the use of benzodiazepines – is it possible? A non-systematic review of interventions tried in the last 20 years. *BMC Health Serv Res*. 2010; 10: 321.
15. Mugunthan K, McGuire T, Glasziou P. Minimal interventions to decrease long-term use of benzodiazepines in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract*. 2011; 61(590): e573-8.
16. Cormack MA, Sweeney KG, Hughes-Jones H, Foot GA. Evaluation of an easy, cost-effective strategy for cutting benzodiazepine use in general practice. *Br J Gen Pract*. 1994; 44(378): 5-8.
17. Haute Autorité de sante. Ministère des Affaires sociales et de la sante. Troubles du sommeil: stop à la prescription systématique de somnifères chez les personnes âgées. Disponível em: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/07r01\\_exple\\_arret\\_des\\_bzd\\_courrier\\_d\\_information\\_2013-03-14\\_16-00-27\\_646.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/07r01_exple_arret_des_bzd_courrier_d_information_2013-03-14_16-00-27_646.pdf) [Acedido a 08.11.2015].