

Universidade Nova de Lisboa
Faculdade de Ciências Médicas



**PADRÃO DE PRESCRIÇÃO DE PSICOFÁRMACOS
EM UNIDADES DE INTERNAMENTO AGUDO
DE SERVIÇOS DE PSIQUIATRIA EM PORTUGAL**

Dissertação do Mestrado Internacional
em Políticas e Serviços de Saúde Mental

Orientadora: Professora Graça Cardoso

João Campos Mendes

2013

João Paulo de Sousa Campos Mendes

Dissertação do Mestrado Internacional
em Políticas e Serviços de Saúde Mental
realizada sob a orientação
da Professora Doutora Graça Cardoso

**PADRÃO DE PRESCRIÇÃO DE PSICOFÁRMACOS
EM UNIDADES DE INTERNAMENTO AGUDO
DE SERVIÇOS DE PSIQUIATRIA EM PORTUGAL**

*PSYCHOTROPIC DRUG PRESCRIBING PATTERNS IN ACUTE PSYCHIATRIC
WARDS ACROSS PORTUGAL*

*PATRÓN DE PRESCRIPCIÓN DE PSICOFÁRMACOS EN LAS UNIDADES DE
HOSPITALIZACIÓN PSIQUIÁTRICA AGUDA EN PORTUGAL*



Universidade Nova de Lisboa

Faculdade de Ciências Médicas

2013

À Sofia e à Bianca.

AGRADECIMENTOS

À Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa, base de todo o meu percurso académico superior.

A todos os docentes do Mestrado Internacional em Políticas e Serviços de Saúde Mental, particularmente aos coordenadores Professor Doutor J.M. Caldas de Almeida e Professor Doutor Benedetto Saraceno, pela partilha de experiência e conhecimentos.

À Professora Doutora Graça Cardoso, minha orientadora, a quem dirijo uma palavra de apreço e sincero agradecimento pela disponibilidade, apoio e motivação que se mostraram essenciais na concretização desta dissertação.

A todos os Hospitais e Serviços de Psiquiatria e Saúde Mental envolvidos no trabalho e respetivos Diretores de Serviço, pela “abertura de portas”, disponibilidade e cooperação, e restantes profissionais, que de alguma forma colaboraram na pesquisa.

RESUMO

Os psicofármacos desempenham um papel central no tratamento das doenças mentais. Apesar das divergências verificadas nos padrões de prescrição de psicofármacos intra e inter países, diversos estudos têm alertado para os riscos da polifarmácia e da sobredosagem, particularmente de antipsicóticos.

Em Portugal, o Plano Nacional de Saúde Mental 2007-2016 prevê a monitorização periódica do padrão de prescrição de psicofármacos. No entanto, apenas existem dados relativos à utilização de psicofármacos em ambulatório, faltando dados relativos ao padrão de prescrição nos cuidados especializados.

Este estudo teve como principal objetivo estabelecer o Padrão de Prescrição de Psicofármacos em Unidades de Internamento Agudo de Serviços de Psiquiatria em Portugal e determinar a prevalência da polifarmácia e sobredosagem antipsicótica, de modo a recolher dados que possam servir de base para posteriores monitorizações.

Métodos: “Censo de 1 dia” da prescrição de psicofármacos em 12 Unidades de Internamento Agudo de Psiquiatria em Portugal, num total de 272 doentes.

Resultados: A larga maioria (94,1%) dos doentes incluídos estava medicada com mais do que um psicofármaco. Apenas 1,1% dos doentes não tinham qualquer psicofármaco prescrito e 4,8% encontravam-se em monoterapia. A média de psicofármacos prescritos por doente era de $3,2 \pm 1,3$, significativamente superior nos indivíduos do sexo feminino, naqueles com antecedentes de acompanhamento em consulta de psiquiatria, nos que tinham internamentos prévios e nos que estavam internados voluntariamente.

As classes de psicofármacos mais prescritas de modo regular eram os antipsicóticos (prescritos a 87,5% dos doentes), as benzodiazepinas (81,2% dos doentes), os antidepressivos (39% dos doentes) e os estabilizadores de humor (31,6% dos doentes).

Dos doentes medicados com antipsicóticos, 41,6% tinham prescritos pelo menos 2 antipsicóticos em associação e esta prescrição combinada era significativamente superior nos doentes com internamento prévio e naqueles que tinham prescrito um antipsicótico injetável de ação prolongada.

Excluindo as prescrições em SOS, encontraram-se prescritas doses de antipsicóticos superiores às recomendadas em 13,9% dos doentes, os quais eram significativamente mais novos. A sobredosagem antipsicótica era significativamente superior nos doentes do sexo masculino, nos desempregados e reformados, naqueles com internamento prévio, nos que estavam internados compulsivamente, naqueles com diagnóstico de “esquizofrenia ou outra psicose”, naqueles medicados com antipsicóticos em associação e nos que faziam antipsicóticos injetáveis de ação prolongada.

Incluindo as prescrições de antipsicóticos em SOS, presentes em mais de metade dos doentes, a percentagem de doentes em sobredosagem antipsicótica atingia os 49,2%.

Conclusão: Os resultados são indicadores de práticas de prescrição divergentes das recomendadas, o que pode ter implicações clínicas e económicas. Parece imperativo otimizar a prescrição de psicofármacos nas unidades de internamento agudo de psiquiatria em Portugal, no sentido de melhorar a qualidade dos serviços prestados.

PALAVRAS-CHAVE: Padrão de Prescrição, Psicofármacos, Polifarmácia, Sobredosagem.

ABSTRACT

Psychotropic drugs play a central role in the treatment of mental disorders. Despite the variation in patterns of psychotropic prescription within and between countries, several studies have warned about the risks of prescribing more than one psychotropic drug at a time and “high-doses”, particularly antipsychotics.

The Portuguese National Mental Health Plan (2007–2016) includes regular monitoring of patterns of psychiatric drug prescription. However, there is only available data on the pattern of use in outpatients, but no information regarding prescribing patterns at the level of specialized care.

This study aimed to establish psychotropic drug prescribing patterns in acute psychiatric wards across Portugal and to determine the prevalence of antipsychotic polypharmacy and “high-doses” treatment, in order to collect data that can serve as a baseline for future monitoring.

Methods: *“One day census” of psychotropic drug prescribing in 12 Acute Inpatient Psychiatry Units in Portugal, in a total of 272 patients.*

Results: *The majority (94.1%) of patients were treated with more than one psychotropic drug. Only 1.1% of patients had no psychotropic drugs prescribed and 4.8% were on monotherapy. The average prescribed psychotropics per patient was 3.2 ± 1.3 , significantly higher in females, in patients with a psychiatry history, in patients with previous admissions and in patients admitted voluntarily.*

The most commonly prescribed classes of psychotropic drugs on a regular basis were: antipsychotics (87.5% of patients), benzodiazepines (81.2% of patients), antidepressants (39% of patients) and mood stabilizers (31.6% of patients).

Of patients taking antipsychotics, 41.6% had at least 2 antipsychotics prescribed in combination, and this prescription combination was significantly higher in patients with previous hospitalization and those who had been prescribed a long-acting injectable antipsychotic.

Excluding p.r.n. prescriptions, we verified higher than recommended antipsychotic doses in 13.9% of patients, which were significantly younger. Antipsychotic “high-doses” was significantly higher in males, unemployed and pensioner patients, patients with previous hospitalization, involuntary admitted patients, those diagnosed with “schizophrenia or other psychosis”, patients with a combination of 2 or more antipsychotics and in patients with long-acting injectable antipsychotics.

Including antipsychotics p.r.n. prescriptions, present in more than a half of patients, the percentage of those on antipsychotic “high-doses” reached 49.2%.

Conclusion: *These results are indicative of prescribing practices divergent of those that are recommended, and this may have clinical and economic implications. It seems imperative to optimize the prescription of psychotropic drugs in Portuguese Acute Inpatient Psychiatry Units, in order to improve the quality of services provided.*

KEYWORDS: *Prescribing patterns, Psychiatric Drugs, Polypharmacy, “High-doses”.*

RESUMEN

Los psicofármacos tienen un papel central en el tratamiento de las enfermedades mentales. A pesar de las divergencias en los patrones de prescripción de psicotrópicos dentro y entre los países, varios estudios han advertido de los riesgos de la polifarmacia y de la sobredosis, especialmente de antipsicóticos.

En Portugal, el Plan Nacional de Salud Mental 2007-2016 prevé la supervisión periódica de los patrones de prescripción de los psicofármacos. Sin embargo, tenemos solamente disponibles datos del padrón de uso de drogas psiquiátricas por los pacientes externos, no de los patrones de prescripción de la atención especializada.

Este estudio tuvo como objetivo establecer el patrón de prescripción de psicofármacos en las unidades de hospitalización psiquiátrica aguda en Portugal y determinar la prevalencia de la polifarmacia y sobredosis de antipsicóticos, con el fin de compilar datos que puedan servir de base para posteriores monitorizaciones.

Métodos: "Censo de un día" de la prescripción de psicofármacos en 12 unidades de hospitalización psiquiátrica aguda de Portugal, incluido un total de 272 pacientes ingresados.

Resultados: La mayoría (94.1%) de los pacientes incluidos fueron tratados con más de un psicotrópico. Solamente 1,1 % de los pacientes no tenían medicamentos psicotrópicos prescritos y 4,8% de los pacientes estaban en monoterapia. La media de psicotrópicos prescritos de modo regular por paciente era de $3,2 \pm 1,3$, significativamente mayor en las mujeres, en pacientes con un historial de seguimiento en consulta de psiquiatría, en los que tenían ingresos previos y en pacientes ingresados voluntariamente.

Las clases de psicofármacos más comúnmente prescritas en modo regular fueron: antipsicóticos (87,5% de los pacientes), benzodiazepinas (81,2 % de los pacientes), antidepresivos (39 % de los pacientes) y los estabilizadores del humor (31,6% de los pacientes).

De los pacientes que toman antipsicóticos, 41,6% tenía al menos 2 antipsicóticos prescritos en combinación, y esta combinación era significativamente mayor en los pacientes con hospitalización previa y en los que recibían un antipsicótico inyectable de larga duración.

Excluyendo las prescripciones p.r.n. ("si precisa"), el 13,9% de los pacientes recibían dosis de antipsicóticos mayores de lo recomendado, siendo éstos significativamente más jóvenes. La utilización de dosis de antipsicóticos mayores de lo recomendado era significativamente mayor en los hombres, en los pacientes desempleados y pensionistas, en los pacientes con ingreso previo, en los que estaban involuntariamente ingresados, en aquellos con el diagnóstico de "esquizofrenia u otras psicosis", en los tratados con antipsicóticos en combinación y en los que recibían antipsicóticos inyectables acción prolongada.

Incluyendo las prescripciones p.r.n., presentes en más de la mitad de los pacientes, el porcentaje de pacientes con sobredosis de antipsicóticos alcanzaba 49,2 %.

Conclusión: Los resultados son indicativos de prácticas de prescripción divergentes de las recomendadas, lo que puede tener implicaciones clínicas y económicas. Parece imprescindible optimizar la prescripción de psicofármacos en las unidades de hospitalización psiquiátrica aguda de Portugal, para mejorar la calidad de los servicios prestados.

PALABRAS CLAVE: patrón de prescripción, psicofármacos, polifarmacia, sobredosis.

ÍNDICE

	Página
AGRADECIMENTOS	VII
RESUMO	IX
ABSTRACT	XI
RESUMEN	XIII
ÍNDICE	XV
LISTA DE FIGURAS, GRÁFICOS E TABELAS	XVII
LISTA DE SIGLAS	XVIII
INTRODUÇÃO	1
PARTE I	3
1. Prescrição de psicofármacos	3
1.1. Polifarmácia Psiquiátrica	6
2. Padrão de Prescrição de Psicofármacos em Unidades de Internamento	
Agudo de Psiquiatria	9
2.1. Europa Ocidental	9
2.2. Europa de Leste	11
3. Prescrição de antipsicóticos	13
3.1. Sobredosagem antipsicótica	14
3.2. Polifarmácia Antipsicótica	16
PARTE II	21
1. Objetivo	21
2. Metodologia	21
2.1. Desenho	21
2.2. Plano de Recrutamento	21
2.3. Descrição das unidades recrutadas	22
2.4. Amostragem, instrumento e variáveis	23
2.5. Análise Estatística	25
3. Resultados	26
3.1. Caracterização Sócio Demográfica da Amostra	26
3.2. Antecedentes de acompanhamento em consulta e internamento	28
3.3. Diagnóstico	29
3.4. Padrão de Prescrição de Psicofármacos	31
3.4.1. Antipsicóticos	34
3.4.2. Benzodiazepinas	35
3.4.3. Antidepressivos	35
3.4.4. Estabilizadores de humor	35
3.4.5. Outros psicofármacos	36
3.5. Polifarmácia antipsicótica	36
3.6. Sobredosagem antipsicótica	37
3.6.1. Excluindo antipsicóticos prescritos em SOS	37
3.6.2. Incluindo antipsicóticos prescritos em SOS	38

4. Discussão	42
4.1. Padrão de Prescrição de Psicofármacos	42
4.1.1. Antipsicóticos	43
4.1.2. Benzodiazepinas	45
4.1.3. Antidepressivos	45
4.1.4. Estabilizadores de humor	45
4.1.5. Anticolinérgicos	46
4.2. Polifarmácia antipsicótica	46
4.3. Sobredosagem antipsicótica	47
5. Investigação Futura	49
6. Limitações do estudo	50
CONCLUSÕES	51
RECOMENDAÇÕES FINAIS	53
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	55
APÊNDICE	63

LISTA DE FIGURAS, GRÁFICOS E TABELAS

	Página
FIGURAS	
1. Mapa das unidades incluídas no estudo	22
GRÁFICOS	
1. Caracterização da amostra por sexo e idade	26
2. Situação profissional por Serviço	28
3. Referenciação ao internamento por Serviço	29
4. Diagnóstico principal – CID 10	30
5. Média de psicofármacos prescritos por doente por serviço	32
6. Média de psicofármacos prescritos por doente por diagnóstico	32
TABELAS	
1. Caracterização sociodemográfica da amostra	27
2. Antecedentes e características do internamento por serviço	30
3. Diagnóstico CID-10 por serviço	31
4. Média de Psicofármacos prescritos de modo regular por sexo, antecedentes, compulsividade do internamento e diagnóstico	33
5. Média de psicofármacos prescritos por doente por diagnóstico	33
6. Antipsicóticos por diagnóstico CID-10	34
7. Psicofármacos mais prescritos, de modo regular, por classe	35
8. Nº de doentes por nº de psicofármacos prescritos de modo regular por classe	36
9. Polifarmácia antipsicótica	39
10. Dosagem média de antipsicótico por doente	40
11. Sobredosagem antipsicótica por percentagem de doentes	41
12. Padrão de prescrição de em Unidades de Internamento Agudo de Psiquiatria	47

LISTA DE SIGLAS

AIAP	Antipsicóticos Injetáveis de Ação Prolongada
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical
BNF	British National Formulary
CHLO	Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E.
CHLP	Centro Hospitalar Leiria-Pombal, E.P.E.
CHTMAD	Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, E.P.E.
CHVNG/E	Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, E.P.E.
CID-10	10ª edição da <i>International Classification of Diseases</i>
DDD	Defined Daily Dose
DDT	Dose Diária Total
DURG	Drug Utilization Research Group
ESEP	Efeitos Secundários Extrapiramidais
GAF	Global Assessment of Function
HES	Hospital do Espírito Santo de Évora E.P.E.
HF	Hospital de Faro
HFF	Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, E.P.E.
HML	Hospital de Magalhães Lemos
HML-B1	Unidade 1 do Serviço B do Hospital de Magalhães Lemos
HML-B2	Unidade 2 do Serviço B do Hospital de Magalhães Lemos
HML-C1	Unidade 1 do Serviço C do Hospital de Magalhães Lemos
HML-C2	Unidade 2 do Serviço C do Hospital de Magalhães Lemos
HML-SII	Serviço de Intervenção Intensiva do Hospital de Magalhães Lemos
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
PAB	Perturbação Afetiva Bipolar
POC	Perturbação Obsessivo-Compulsiva
POMH-UK	Prescribing Observatory for Mental Health
RCM	Resumo das Características do Medicamento
RCT	Randomized Controlled Trial
SNRI	Serotonin–Norepinephrine Reuptake Inhibitors
SOS	“Se necessário”
SSRI	Serotonin-Specific Reuptake Inhibitor
WHO	World Health Organization

INTRODUÇÃO

Os psicofármacos desempenham um papel central no tratamento da maioria das doenças mentais que requerem internamento hospitalar. Grande parte dos doentes internados recebe terapêutica medicamentosa e, em alguns casos, esta é mesmo a única forma de tratamento prestada, que pode ser eficaz, quando utilizada corretamente, mas também ineficaz e lesiva quando não o é (Paton e Lelliott, 2004).

Existem diversos guias de prescrição de psicofármacos. Para além do Resumo das Características do Medicamento (RCM), fornecido pelo fabricante, outros guias alcançaram grande impacto a nível internacional, como os do *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, os do *Royal College of Psychiatrists* ou os de *Maudsley*. Porém, na realidade, os padrões de prescrição dos Psiquiatras são muito divergentes (Hodgson e Belgamwar, 2006).

Desde longa data que os Médicos, em geral, e os Psiquiatras, em particular, são alertados para os perigos da polimedicação (utilização de mais do que um psicofármaco em simultâneo) e da prescrição de altas doses de psicofármacos, nomeadamente de antipsicóticos.

As altas taxas de polimedicação têm sido questionadas na medida em que, para além de não existir evidência robusta de que esta seja mais eficaz do que a monoterapia, aumenta o risco de erro na prescrição e pode conduzir a graves efeitos laterais (Famuyiwa, 1996). Contudo, existe evidência de que determinados regimes de combinação de psicofármacos podem melhorar algumas condições clínicas resistentes à monoterapia, como a depressão refratária (American Psychiatric Association, 2010; NICE, 2010).

Têm sido encontradas grandes divergências nos padrões de prescrição de psicofármacos a nível Europeu e Mundial, no entanto, a polimedicação e a utilização de doses superiores às recomendadas são comuns à maioria dos países (Straand e Rokstad, 1997; Royal College of Psychiatrists, 1993; Ito et al., 2005; Jordanova et al., 2010).

O padrão de prescrição medicamentosa nos internamentos agudos de Psiquiatria, onde as patologias se apresentam na sua forma mais aguda e, potencialmente, de mais difícil manejo, pode refletir com maior precisão os padrões de prescrição dos Psiquiatras em geral.

Neste contexto, estudos europeus têm demonstrado consideráveis divergências nos padrões de prescrição intra e inter países e revelado que a polimedicação e a utilização de altas doses de psicofármacos prevalecem como indicadores de má prática nas unidades de internamento agudo (Hodgson, 2008).

Ainda assim, Paton e Lelliott (2004) colocaram em evidência o défice na recolha de dados acerca da prescrição nos internamentos agudos de Psiquiatria e exploraram a sua utilização como indicador de qualidade. Para além de considerarem que essa recolha fornece uma referência de comparação intra e inter serviços, sugerem que a incidência da polimedicação e da utilização de doses de psicofármacos superiores às recomendadas devem ser auditadas, na linha do que já tinha sido defendido por Edwards e Kumar em 1984 e do, posteriormente, reforçado por Barbul e Tansella, em 2005.

Por outro lado, tendo em conta a extensa gama de psicofármacos disponíveis e as contingências económicas atuais, existe uma necessidade cada vez maior de, para além de diminuir os potenciais riscos da sobre-utilização, racionalizar a sua prescrição.

Em Portugal, o Plano Nacional de Saúde Mental 2007-2016 prevê a monitorização periódica do padrão de prescrição de psicofármacos.

Em 2007, Falcão e colaboradores publicaram um estudo acerca da Prescrição de Psicofármacos em Medicina Geral e Familiar, concluindo que a ansiedade, a depressão e as perturbações do sono foram, por ordem decrescente, os diagnósticos que mais frequentemente motivaram a prescrição de psicofármacos. O psicofármaco prescrito a um maior número de utentes foi o alprazolam e, do subgrupo dos antidepressivos, foi a fluoxetina.

Por outro lado, o Infarmed publicou em 2010 uma Análise da Evolução da Utilização de Psicofármacos. De acordo com este estudo, entre 2000 e 2009 houve um aumento da utilização desta classe de medicamentos na ordem dos 52%, mais evidente nos antidepressivos e antipsicóticos, que os autores associaram a uma utilização mais prolongada destes fármacos, à aprovação de novas indicações terapêuticas, a uma melhor taxa de diagnóstico e ao aumento da acessibilidade aos psicofármacos.

Verificaram, ainda, um acréscimo da despesa na ordem dos 119%, que associaram não só ao aumento da utilização, mas também ao aparecimento de novas substâncias ativas, principalmente antipsicóticos, para as quais não existiam genéricos comercializados.

Ao nível da utilização, verificam-se elevadas assimetrias entre os diferentes distritos de Portugal Continental o que, de acordo com os autores, conduz à necessidade de analisar os fatores determinantes destas variações geográficas de modo a assegurar que o princípio da equidade no acesso ao tratamento farmacológico é cumprido.

Estes dados apenas fornecem uma ideia geral do padrão de utilização dos psicofármacos em ambulatório, não do padrão de prescrição, faltando explorar a relação entre esta e o diagnóstico e o peso da polimedicação ou da utilização de doses superiores às recomendadas, bem como o padrão de prescrição ao nível dos cuidados especializados.

Nesse sentido, propôs-se a realização de um estudo do Padrão de Prescrição de Psicofármacos em Unidades de Internamento Agudo de Serviços de Psiquiatria em Portugal, área onde a informação disponível é muito limitada, de modo a recolher dados que possam servir de base para posteriores monitorizações.

PARTE I

1. Prescrição de psicofármacos

Os estudos da prescrição de medicamentos têm como objetivo melhorar a sua utilização, através da identificação e análise dos padrões de prescrição e dos fatores que podem condicionar a sua utilização inapropriada.

Estas análises permitem detetar alterações nos padrões de utilização, comparar o perfil de utilização entre países e regiões e perceber a evolução temporal de determinados indicadores. Assim, poderão assumir particular relevância como suporte à elaboração de medidas orientadoras que possibilitem melhorar a qualidade da prescrição e, deste modo, assegurar que seja implementada a melhor evidência científica disponível na prática clínica.

Desde a década de 1960 que se verifica um interesse crescente neste campo de investigação. O estudo pioneiro foi realizado por dois consultores do *WHO Regional Office for Europe*, Engel e Siderius nos anos de 1966 e 1967, e abordou o consumo de fármacos em seis países europeus, durante o período de 1966-1967, tendo revelado grandes diferenças na utilização de medicamentos entre os diferentes grupos populacionais.

Na sequência deste estudo, o *WHO Regional Office for Europe* organizou um simpósio, intitulado *The Consumption of Drugs*, que teve lugar em Oslo, no ano de 1969, no qual foi acordado que era necessário elaborar um sistema de classificação internacionalmente aceite para a realização de estudos nesta área. Neste simpósio foi, também, criado o *Drug Utilization Research Group (DURG)*, com a tarefa de desenvolver métodos aplicáveis internacionalmente em estudos da utilização de medicamentos (*WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*, 2011).

Em 1981, o *WHO Regional Office for Europe* recomendou a utilização da *Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC)* e a *Defined Daily Dose (DDD)* nestes estudos e, no ano seguinte, foi estabelecido o *The WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*, com o objetivo de generalizar e coordenar a utilização desta metodologia e, dessa forma, melhorar o padrão de prescrição de medicamentos na Europa.

Desde então, multiplicaram-se os estudos realizados nesta área. Apesar da maioria dos trabalhos focar o uso e o desenvolvimento de indicadores de prescrição noutros serviços médicos, há um interesse crescente na utilização de indicadores de prescrição como medidas da qualidade nos serviços de saúde mental (Paton e Lelliott, 2004).

As preocupações com a prescrição excessiva e irracional de psicofármacos é tema de discussão desde há longos anos (Herxheimer, 1976; Hemminki, 1977; Parish, 1973). Inicialmente, a crítica era direcionada sobretudo aos clínicos gerais (Marks, 1977; Tyrer, 1978), mas a evidência de polifarmácia, doses elevadas ou inadequadas e prescrições fora das recomendações nos hospitais psiquiátricos foi crescendo (Sheppard et al, 1969, Skippard et al, 1970).

O primeiro estudo na literatura britânica realizou-se em Oxford (Michel & Kolakowska, 1981) e confirmou as suspeitas. Edwards e Kumar publicaram em 1984 um outro estudo da

prescrição de psicofármacos em doentes internados ou em tratamento de dia (n=603), num hospital psiquiátrico em Birmingham. Um sexto dos doentes não tinha prescrito qualquer psicofármaco, mas cerca de 50% recebiam dois ou mais psicofármacos concomitantemente. Dos doentes medicados com antipsicóticos, 1/3 recebiam uma combinação de um antipsicótico oral com um antipsicótico injetável de ação prolongada e metade tinham prescrita medicação antiparkinsoniana.

Na sequência, Harrington e colaboradores publicaram em 2002 os resultados de uma auditoria da *The Royal College of Psychiatrists' Research Unit* à prescrição de psicofármacos, com o desenho de censo de um dia, que envolveu 49 serviços de saúde mental do Reino Unido, num total de 3131 doentes internados.

Estes autores encontraram prescrições de doses de antipsicóticos superiores ao limite recomendado pelo *British National Formulary* (BNF) em 20% dos doentes, dos quais 95% tinham prescrito mais do que um antipsicótico. Excluindo as prescrições em SOS, 10% dos doentes tinham prescritas doses de antipsicóticos superiores às recomendadas e cerca de metade dos doentes (48%) tinham prescritos mais do que um antipsicótico. Verificaram, ainda, grandes diferenças entre serviços no que diz respeito à utilização de “altas doses” (0-50%) e à proporção da polifarmácia (12-71%). Estes resultados estavam de acordo com os obtidos nas auditorias anteriormente realizadas no Reino Unido.

Em 2008, Hodgson e colaboradores publicaram os resultados de outro censo de um dia da prescrição em unidades de internamento agudo de psiquiatria de 4 hospitais da West Midlands (n=238). Encontraram diferenças significativas entre serviços no número médio de psicofármacos prescritos (1,73 a 2,45), na utilização de doses elevadas de antipsicóticos (0 a 13%), na polifarmácia antipsicótica (3 a 28%) e na percentagem de doentes com psicose tratados com antipsicótico atípico (58 a 95%). Constataram que a associação de antipsicóticos era frequente e que, na maioria dos casos, resultava da combinação de um típico com um atípico.

No ano seguinte, Agbonile e Famuyiwa publicaram também um censo de um dia da prescrição de psicofármacos num hospital psiquiátrico nigeriano (n=143) que revelou uma frequência elevada de antipsicóticos típicos em doentes com psicose funcionais. Destes, 51.1% tinham prescrito haloperidol, 45.5% clorpromazina, 38.5% trifluoperazina e 10.5% decanoato de flufenazina. A prescrição de antipsicóticos atípicos era menos frequente (4.9% risperidona e 1.4% olanzapina). O antidepressivo mais prescrito era a amitriptilina e a carbamazepina era o estabilizador de humor mais prescrito. Verificaram polifarmácia em 92,3% dos doentes.

Relativamente aos antidepressivos, as revisões sistemáticas e as meta-análises publicadas indicam que estes fármacos, quando considerados individualmente ou por classe, possuem uma efetividade semelhante. No entanto, existem diferenças significativas no perfil de efeitos adversos, nas interações medicamentosas e na segurança em caso de sobredosagem, que devem ser levadas em conta no processo de escolha do antidepressivo, em conjunto com o seu custo, história individual do doente e antecedentes de resposta a tratamentos realizados anteriormente (American Psychiatric Association, 2010; NICE, 2010; WHO, 2010).

Considerando todos estes fatores, os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (SSRIs) são geralmente indicados como tratamento de 1ª linha na depressão e nas perturbações de ansiedade. É recomendada a utilização de antidepressivos em monoterapia, visto que, não há evidência científica para qualquer combinação de dois ou mais antidepressivos, com exceção dos casos de depressão resistente ou quando o foco terapêutico não está coberto pelo antidepressivo inicial, caso em que se pode ponderar a associação de dois antidepressivos, com mecanismos de ação distintos. No entanto, não existe evidência científica nem para a utilização de mais de dois antidepressivos, nem sobre a utilidade da combinação de diferentes SSRIs pelo que esta é desaconselhada por razões de segurança (NHS Foundation, 2010).

Nos riscos potenciais da administração simultânea de dois antidepressivos incluem-se as interações farmacodinâmicas (síndromes serotoninérgicas, hipotensão, sedação) e as interações farmacocinéticas (ex: elevação dos níveis plasmáticos de antidepressivos tricíclicos originadas por SSRI) e as induções enzimáticas.

Quanto às benzodiazepinas, considera-se que podem ser associadas aos antidepressivos para controlo temporário da ansiedade e da insónia, enquanto não se evidencia resposta à terapêutica antidepressiva.

Não existe evidência científica relativamente ao tratamento com benzodiazepinas em monoterapia nas perturbações psicóticas nomeadamente na esquizofrenia e nas perturbações do humor, pelo que estas deverão ser utilizadas apenas em combinação com antipsicóticos ou antidepressivos (Volz et al., 2007).

Num estudo publicado em 2007, Wheeler e colaboradores estudaram a prescrição de ansiolíticos e hipnóticos em unidades de internamento agudo psiquiátrico (n=293) e verificaram que estes fármacos eram utilizados em 86.7% dos internamentos. Uma benzodiazepina tinha sido prescrita a 82.6% dos doentes, das quais 64.9% em SOS. O zopiclone tinha sido usado em 56.7% dos internamentos, dos quais 83.7% em SOS. Na maioria dos casos estava prescrita apenas uma benzodiazepina (61.6%) e o lorazepam era a benzodiazepina mais frequentemente prescrita (54.8%). No mesmo ano, num estudo de doentes internados num hospital do Reino Unido (n=83), 54% dos doentes tinham recebido lorazepam (Choke e colaboradores).

Um estudo mais recente de Hallahan e colaboradores (2009; n=74) revelou que 51% dos doentes em unidades de internamento agudo psiquiátrico da Irlanda tinham prescritas benzodiazepinas e 24% tinham prescritos hipnóticos.

No que diz respeito aos fármacos anticolinérgicos, a sua prescrição está generalizada o que se deve, provavelmente, à grande utilização dos antipsicóticos típicos. Ainda que sejam úteis no controlo dos efeitos extrapiramidais agudos a sua utilização pode ser arriscada nalguns doentes visto que existe o risco de provocarem experiências de euforia e défices cognitivos, agravar a discinésia tardia e precipitar sintomas psiquiátricos (Xiang et al., 2007).

Desta forma, considera-se que os fármacos anticolinérgicos devem ser reservados para os casos com sintomas extrapiramidais agudos, o que não se verifica na maioria dos doentes medicados com antipsicóticos típicos em doses terapêuticas (Cookson et al., 2002).

Um estudo multicêntrico acerca do padrão da terapêutica medicamentosa de doentes com esquizofrenia na Estónia, Espanha e Suécia, publicado por Kiivet e colaboradores em 2005 (n=100), revelou que a utilização de anticolinérgicos aumentava paralelamente ao aumento da dose e do uso combinado de antipsicóticos.

Por outro lado, a prescrição em SOS é, também, uma prática generalizada, apesar de estar associada à polifarmácia e sobredosagem.

Chakrabarti e colaboradores publicaram em 2007 uma revisão Cochrane de RCTs, de acordo com a qual 20% a 50% dos doentes internados nas unidades de internamento psiquiátrico agudo têm, pelo menos, um psicofármaco prescrito em SOS. Comparando a prescrição regular com a prescrição em SOS, não encontraram evidências que suportem as prescrições em SOS, o que os levou a desencorajá-las, argumentando, ainda, que em muitos casos a equipa de enfermagem não reúne competências para avaliar a adequação ou a segurança de doses extra.

Definir o que é uma prescrição psicofarmacológica adequada é pois uma tarefa complicada e implica considerar aspetos farmacológicos, clínicos, sociais e económicos. A grande variedade de fármacos prescritos em diferentes países, dentro do mesmo país e dentro da mesma instituição entre diferentes médicos é, provavelmente, reflexo dessa complexidade (De las Cuevas et al., 2002 e 2004). Alguns autores consideram que o conceito de prescrição adequada é tão abstrato como o de saúde (Harris et al., 1990).

De acordo com Linden e colaboradores (1998), o padrão de prescrição dos psicofármacos pode ser influenciado pelas competências e formação dos prescritores e pela idade, sexo, nível académico, situação profissional e estatuto familiar dos doentes. Outros autores defendem que fatores psicológicos, sociais e culturais podem condicionar as prescrições tanto como variáveis médicas e farmacológicas. As tabelas de preços e as estratégias de marketing parecem ter, também, um impacto importante na prescrição (Bowers et al., 2004).

1.1 Polifarmácia Psiquiátrica

O termo polifarmácia apareceu pela primeira vez na literatura médica em 1959 no *The New England Journal of Medicine* e na literatura psiquiátrica em 1969 num artigo de Sheppard e colaboradores, que estudava a sua incidência num hospital estatal. É uma prática crescente que deriva da experiência clínica, de pequenos ensaios e relatos de casos.

No entanto, são também crescentes as preocupações com a prescrição combinada de psicofármacos. Estas incluem a possibilidade de uma toxicidade cumulativa (Rascati, 1995), a vulnerabilidade aumentada aos efeitos adversos (Tanaka e Hiswa, 1999), os problemas de adesão a um regime terapêutico mais complexo (Murray e Kroenke, 2001), a inexistência de guias que orientem essa prática (Medical Directors Council and State Medicaid Directors, 2001) e os custos associados a esta estratégia de tratamento (Stahl, 2002). Alguns dados sugerem

que a polifarmácia está ainda associada ao aumento da utilização de medicações dirigidas a patologias orgânicas (Goodwin, 2008).

A polifarmácia em Psiquiatria pode resultar quer da associação entre antipsicóticos quer da associação destes a outros psicofármacos, ambas tanto ou mais comuns do que a monoterapia, no tratamento de perturbações psiquiátricas. Os clínicos acreditam que com a monoterapia não obtêm uma resposta adequada numa boa parte dos casos e a justificação para a combinação de psicofármacos é, de acordo com Goodwin e colaboradores (2009), uma das seguintes:

- Eficácia parcial de outros tratamentos nos sintomas principais;
- Apesar de outros tratamentos terem sido eficazes nos sintomas principais, permanecem sintomas concorrentes, para os quais se acredita ser necessário outro psicofármaco;
- Uma nova combinação em particular pode ser benéfica em algumas indicações;
- A combinação pode melhorar a tolerabilidade visto que os dois fármacos podem ser utilizados em doses inferiores às associadas a efeitos laterais.

Nos casos de depressão psicótica é indicado o tratamento com um antidepressivo em combinação com um antipsicótico (Wijkstra et al., 2006; Anderson, 2008), apesar de existirem poucos estudos que suportem esta recomendação. Rothschild e colaboradores publicaram em 2004 um RCT, que envolveu 259 doentes e evidenciou taxas de resposta de 64% para combinações de olanzapina e fluoxetina, comparativamente a 35% com olanzapina isolada e 28% com placebo.

Também existe evidência de que alguns antipsicóticos são eficazes no tratamento da mania aguda quando associados a lítio ou a valproato no tratamento de doentes sem resposta ou com resposta parcial a estes estabilizadores de humor. Por outro lado, no tratamento de manutenção da doença bipolar, a combinação de quetiapina com lítio ou valproato demonstrou ser mais eficaz do que a monoterapia com lítio ou valproato na redução do risco de recaída para depressão, mania ou estados mistos. Não existem dados relativos à combinação com outros antipsicóticos (Goodwin et al., 2009).

Em doentes com depressão unipolar sem resposta à monoterapia com antidepressivo (normalmente um SSRI ou um SNRI), foi demonstrado que a associação de alguns antipsicóticos induzia a remissão dos sintomas (Goodwin et al., 2009).

No tratamento da perturbação obsessivo-compulsiva (POC), o benefício do tratamento em monoterapia com SSRI revela-se apenas moderado, pelo que pode ser considerada a associação de um antipsicótico nos casos de POC refratária ou POC com tiques. Para a POC de *baixa insight* (POC com sintomas psicóticos), o tratamento de escolha deve ser um SSRI, em doses médias a elevadas, e o acréscimo de um antipsicótico deve ser considerado apenas nos casos refratários. O acréscimo de haloperidol ou risperidona demonstrou ser eficaz em doentes com tiques, bem como na POC refratária, para a qual a olanzapina e a quetiapina podem ter, também, um efeito terapêutico benéfico, de acordo com alguns autores (Goodwin et al., 2009).

Linden e colaboradores, num estudo da prescrição de psicofármacos nos cuidados primários de 15 países diferentes, publicado em 1998, estabeleceram que o número de psicofármacos prescritos estava relacionado com a gravidade da doença.

De acordo com um estudo austríaco publicado em 1999 por Rittmannsberger e colaboradores, abordando a polifarmácia nos internamentos de psiquiatria, os doentes tinham prescritos em média 2,2 a 3,3 psicofármacos. Apenas 8 a 22% dos doentes estavam em monoterapia e cerca de um quarto recebia 3 ou mais psicofármacos.

Um estudo transversal da prescrição de psicofármacos em pessoas com doença mental nas Ilhas Canárias, publicado por De las Cuevas e Sanz em 2004 (n=278), revelou que o número de psicofármacos prescrito, variava de 1 a 7, com uma média de $1,63 \pm 0,93$. A taxa de polifarmácia era de 41.9%, com 27.8% dos doentes a receberem 2 psicofármacos, 9.1% a receber 3, 3.2% a receber 4 e 1.8% dos doentes a receber 5 ou mais. A análise regressiva revelou que o sexo e o diagnóstico eram preditores do número de psicofármacos utilizados, com um número de psicofármacos tendencialmente superior em homens e em doentes com o diagnóstico de esquizofrenia.

Finalmente, um estudo norte-americano publicado por Mojtabai e Olfson em 2010, concluiu que, recentemente, houve um aumento significativo da polifarmácia, envolvendo a prescrição de 2 ou mais antidepressivos, antipsicóticos, sedativos e a combinação antidepressivo-antipsicótico, mas não outras, como a combinação de estabilizadores de humor.

Deste modo, a polifarmácia está longe de ser exceção à regra na prática de prescrição dos Psiquiatras e, tendo em conta os riscos que lhe estão associados, deve merecer a nossa atenção, especialmente no que à combinação de antipsicóticos diz respeito.

2. Padrão de Prescrição de Psicofármacos em Unidades de Internamento Agudo de Psiquiatria

No que diz respeito à análise dos padrões de prescrição nas unidades de internamento agudo psiquiátrico a investigação é ainda relativamente escassa, encontrando-se publicados dois estudos de referência a nível europeu, um da Europa Ocidental (Bowers et al., 2004) e outro da Europa de Leste (Jordanova et al., 2010).

2.1. Europa Ocidental

O primeiro grande estudo multicêntrico das prescrições de psicofármacos em unidades de internamento agudo de Psiquiatria de diferentes países europeus foi publicado por Bowers e colaboradores, em 2004, e teve o desenho de censo de 1 dia. Envolveu 613 doentes, de 10 países diferentes, incluindo, Espanha, Itália, Inglaterra, Irlanda, Noruega, Alemanha, Finlândia, Dinamarca, Holanda e Bélgica.

Cerca de 78% dos doentes estavam medicados com antipsicóticos, no entanto, esta percentagem era muito variável entre países, o que, de acordo com os autores, podia estar relacionado com o diagnóstico, visto haver uma certa sobreposição entre os países com maior número de doentes a fazer antipsicóticos (Inglaterra, Espanha, Dinamarca e Alemanha) e os países em que o diagnóstico de esquizofrenia era mais frequente (Irlanda, Dinamarca, Inglaterra e Finlândia). Apesar destas variações, a esquizofrenia foi o diagnóstico mais frequente em todos os países (39,7 – 77%), seguido pelas perturbações do humor (10,8 – 34,9%).

No que diz respeito ao número de psicofármacos prescritos, a mediana era de 2, com um máximo de 8. O país com maior média de psicofármacos prescritos por doente era a Espanha, com 3,21, enquanto a Alemanha revelou ser o país com menor média (1,73). Quase 5% dos doentes não tinha prescrito qualquer psicofármaco. O número de psicofármacos prescritos nas mulheres era ligeiramente superior ao dos homens, com médias de $2,63 \pm 1,40$ e $2,27 \pm 1,36$, respetivamente, o que estava de acordo com o encontrado, anteriormente, por Linden e colaboradores (1998).

Quantos às doses convertidas para equivalentes de clorpromazina e diazepam, os autores verificaram que Inglaterra era o país com maior média de equivalentes de clorpromazina e menor média de equivalentes de diazepam, enquanto Itália era o país com menor média de equivalentes de clorpromazina e Bélgica o país com maior média de equivalentes de diazepam. Quatro países (Inglaterra, Dinamarca, Alemanha e Espanha) apresentavam equivalentes de clorpromazina prescritos superiores ao recomendado. Por outro lado, Bélgica, Finlândia e Holanda apresentavam equivalentes de diazepam prescritos muito elevados.

Os autores referem que a utilização de doses superiores às recomendadas sugere que os psicofármacos podem ser usados, em parte, para conter alterações do comportamento. Consideram também que as doses podem estar relacionadas com a constituição da equipa técnica em cada unidade e da relação desta com o número de doentes. As diferenças entre

sexos eram pequenas, à semelhança do reportado anteriormente por Galletly e Tsourtis (1997).

Os psicofármacos mais prescritos na maioria dos países foram, por categorias (antipsicóticos, antidepressivos, ansiolíticos e antiparkinsonianos), a olanzapina, a venlafaxina, o diazepam e o biperideno, respetivamente. O lítio era o estabilizador de humor mais prescrito em todos os países.

Bowers et al. relacionaram o facto da olanzapina ser o antipsicótico escolhido na maior parte dos países, sobretudo na Escandinávia, com a crescente popularidade dos antipsicóticos atípicos. Já em 1999, de acordo com um estudo de Galletly, a olanzapina era o antipsicótico mais prescrito nas unidades de internamento agudo da Austrália. Por outro lado, os antipsicóticos típicos eram mais utilizados em Inglaterra, Espanha e Itália.

O facto da venlafaxina ser o antidepressivo de escolha, na maioria dos países, contrapõe-se a um estudo publicado por Isacson e colaboradores em 1994, de acordo com o qual a amitriptilina era o antidepressivo de escolha para a maioria dos médicos suecos, o que, provavelmente, está relacionado com a diferença temporal entre os estudos e com a transição dos antidepressivos tricíclicos para tratamento de segunda linha na depressão.

A utilização preferencial do lítio como estabilizador do humor em todos os países foi, para os autores, uma surpresa, tendo em conta a tendência de redução da sua utilização em diferentes países, anteriormente documentada (Balon et al., 1999).

À semelhança do que já havia sido encontrado em estudos prévios (Gleason et al., 1998; Snowdon, 1999; Straand e Rokstad, 1999), o diazepam era o ansiolítico prescrito com maior frequência.

Na prescrição de antiparkinsonianos, a variação entre países era pequena. Na Finlândia, que apresentava a maior percentagem de doentes medicados com antipsicóticos, nenhum doente estava medicado com antiparkinsonianos o que, de acordo com os autores, podia estar relacionado com a utilização de doses inferiores de equivalentes de clorpromazina ou ao uso preferencial de antipsicóticos atípicos.

Estes autores, à semelhança do defendido anteriormente por outros, apontam como fatores que podem ter contribuído para diferenças no padrão de prescrição as diferenças culturais e de formação académica entre os médicos e a utilização das unidades de internamento agudo para diferentes funções (Ungvari et al., 1997).

Abordaram, ainda, a possibilidade das variações nos equivalentes de diazepam prescritos poderem refletir diferenças na forma como a sociedade encara a utilização de benzodiazepinas nos diferentes países. Apontam como exemplo a Inglaterra, onde o uso de benzodiazepinas havia sido publicamente criticado e os equivalentes de diazepam eram relativamente baixos. Por outro lado, os níveis elevados de equivalentes de diazepam na Bélgica e na Finlândia podiam refletir uma maior tolerância destas sociedades em relação à utilização destes fármacos ou uma maior tendência dos psiquiatras para prescrevê-los. A Holanda apresentava os níveis mais elevados de equivalentes de diazepam, facto que

relacionaram com as restrições legais na utilização compulsiva de medicações e a necessidade de prescrição de fármacos mais facilmente aceites pelos doentes.

Neste estudo não foram incluídos na análise os antipsicóticos injetáveis de ação prolongada, o que constitui uma limitação importante, certamente com repercussão em algumas das variáveis abordadas. Por outro lado, os autores não especificaram se tinham incluído ou não as prescrições em SOS. Contudo, salvaguardaram o facto dos centros incluídos no estudo poderem não ser representativos dos respetivos países e o facto de não terem aplicado testes de significância estatística.

2.2. Europa de Leste

Em 2011, Jordanova e colaboradores publicaram outro estudo multicêntrico do padrão de prescrição de psicofármacos em serviços de internamento psiquiátrico da Europa de Leste (Albânia, Croácia, Macedónia, Servia e Roménia), também com o desenho de censo de 1 dia (n=1304).

O diagnóstico mais frequente em todos os centros foi o de psicose (44,3%), seguido por “outras doenças mentais” (incluindo perturbações da personalidade, abuso de substâncias e perturbações do comportamento alimentar) e depressão (21%).

O número de psicofármacos prescritos era similar em todos os países, com uma média de 2,8 (desvio padrão de 0,9). Apenas 6,8% dos doentes estavam em monoterapia, 42,1% tinham prescritos 3 psicofármacos diferentes, e 23,2% recebiam 4 ou mais. A percentagem de doentes sem psicofármacos prescritos era de 17,2. A polifarmácia era frequente em todos os grupos diagnósticos.

Dos doentes com diagnóstico de psicose, 93,1% tinham prescritos antipsicóticos, 69,2% com apenas 1 antipsicótico prescrito, 22,2% com 2 e 1,7% com 3 antipsicóticos prescritos concomitantemente; 63,3% faziam antipsicóticos típicos e 40% antipsicóticos atípicos; estavam prescritos antipsicóticos injetáveis de ação prolongada a 15,4% destes doentes.

Dos doentes com diagnóstico de depressão, 83,4% recebia um antidepressivo. Os SSRIs estavam prescritos a 29,4% e 46% faziam outros antidepressivos recentes. Antidepressivos mais antigos (tricíclicos e inibidores da monoamino oxidase) estavam prescritos a 29,1% dos doentes. Dezanove por cento dos doentes com depressão faziam dois antidepressivos concomitantemente.

Dos doentes com diagnóstico de perturbação de ansiedade, 67,2% fazia um fármaco ansiolítico. As benzodiazepinas estavam prescritas a 75,1% dos doentes e os antipsicóticos a 37,7%. Os antidepressivos estavam prescritos a 82%, mas apenas 36,1% fazia SSRIs.

Dos doentes com diagnóstico de Perturbação Afetiva Bipolar (PAB), 77,4% tinham prescritos estabilizadores de humor, 75% antipsicóticos e 34,5% antipsicóticos atípicos.

Um terço dos doentes tinha prescrito um fármaco anticolinérgico. Daqueles com psicose, 48,3% faziam um anticolinérgico, em conjunto com a medicação antipsicótica.

Tinham sido prescritas benzodiazepinas a 68,5% dos doentes. Setenta e cinco por cento dos doentes com psicose e 64% daqueles com PAB recebiam benzodiazepinas.

Contrariando a tendência dos países desenvolvidos, em que a prescrição dos psicofármacos de “segunda geração” se tem vindo a tornar mais frequente, neste estudo, os antipsicóticos típicos e os antidepressivos mais antigos eram mais frequentemente prescritos do que os psicofármacos mais recentes.

3. Prescrição de antipsicóticos

Em Portugal, existem vários antipsicóticos disponíveis para prescrição, que podem ser divididos em duas grandes classes: antipsicóticos de primeira geração (haloperidol, ciamemazina, cloropromazina, etc), também denominados típicos, convencionais, clássicos ou neurolépticos, e antipsicóticos de segunda geração (clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina, sertindole e zotepina), também denominados atípicos.

Sendo os antipsicóticos um grupo de fármacos amplamente usado num conjunto muito diverso de situações clínicas, a Direção-Geral da Saúde, por proposta do Departamento da Qualidade na Saúde, emitiu nos termos da alínea c) do nº 2 do artigo 2º do Decreto Regulamentar nº 66/2007, de 29 de maio, na redação dada pelo Decreto Regulamentar nº 21/2008, de 2 de dezembro, a Norma nº 024/2011 de 29/09/2011, que tem por objetivo definir as regras gerais da terapêutica antipsicótica.

De acordo com esta norma, a utilização de antipsicóticos deve ser considerada apenas nas situações clínicas para as quais existe evidência da sua eficácia, nomeadamente, no tratamento de algumas das doenças mentais mais graves, em particular as perturbações psicóticas e a perturbação afetiva bipolar. Apesar disso, sugere que não devemos pensar nos antipsicóticos como tendo apenas ação antipsicótica, considerando as suas propriedades sedativas, ansiolíticas, antimaniacas e antidepressivas. No entanto, considera que os antipsicóticos não devem ser utilizados como sedativos em SOS. Neste caso recomenda as administrações de benzodiazepinas de curta duração ou outros sedativos (ex.: prometazina).

Os antipsicóticos de 1ª geração têm elevada afinidade para os recetores D2 e estão associados a mais efeitos extrapiramidais e a hiperprolactinémia, que podem afetar a adesão ao tratamento. Os antipsicóticos de 2ª geração têm menor afinidade para os recetores D2 e estão associados a uma menor probabilidade de efeitos secundários extrapiramidais. No entanto, também apresentam efeitos adversos como o aumento de peso, o risco de alterações metabólicas e o risco de agranulocitose associado à clozapina, que obriga a uma monitorização frequente do hemograma (Infarmed, 2010).

Foi sugerido também que os efeitos terapêuticos e os efeitos secundários dos fármacos típicos podem ser isolados por dosagens cuidadas, tornando, assim, fármacos típicos em potenciais atípicos (Oosthuizen et al., 2001). Deste modo, a distinção entre antipsicóticos típicos e atípicos não está claramente delineada e parece pouco útil e prudente considerá-los como grupos farmacológicos distintos (Taylor D, Paton C & Kapur S, 2009).

Em 2005, Lieberman e colaboradores publicaram um estudo comparando a flufenazina (antipsicótico típico) e vários antipsicóticos atípicos, que não revelou diferenças de eficácia no tratamento de doentes com esquizofrenia crónica.

Na mesma linha, outro estudo publicado por Jones e colaboradores em 2006 não revelou diferenças significativas entre antipsicóticos típicos e atípicos no que diz respeito a sintomas, custos associados e qualidade de vida, ao fim de um ano de tratamento em doentes com esquizofrenia.

Posteriormente, Leucht e colaboradores, numa meta-análise publicada em 2009 concluíram também que os antipsicóticos atípicos não eram mais eficazes do que os típicos, mesmo no que a efeitos negativos diz respeito. As maiores diferenças verificaram-se nos efeitos secundários, uma vez que os antipsicóticos atípicos causaram menos efeitos extrapiramidais e mais aumento de peso (à exceção do aripripazol e da ziprazidona) do que o haloperidol.

Deste modo, não existe evidência que suporte a vantagem dos antipsicóticos de segunda geração sobre os antipsicóticos de primeira geração, o que se reflete nas mais recentes *guidelines* do NICE, publicadas em 2009, que apresentam diferenças importantes relativamente às anteriores, no que respeita ao tratamento da esquizofrenia. Deixou de ser imperativo prescrever um “atípico” como tratamento de primeira linha e é recomendada a “oferta” de clozapina (ao invés de a prescrever) após o insucesso terapêutico de dois antipsicóticos.

Por último, importa referir que, tendo em conta as frequentes falhas na adesão ao tratamento antipsicótico oral por parte dos doentes, a garantia da administração associada aos antipsicóticos injetáveis de ação prolongada (antipsicóticos *depot*) é potencialmente vantajosa (Zhu et al., 2009). Em comparação com os antipsicóticos orais, é sugerido que os *depots* poderão estar associados a um melhor resultado global (Adams et al., 2001) e a um menor risco de readmissão hospitalar (Schooler, 2003), pelo que a sua utilização tem vindo a impor-se, ainda que as vantagens não sejam consensuais. Foster e colaboradores, num estudo publicado em 2003, verificaram que no Reino Unido 30% dos doentes com psicose estavam medicados com antipsicóticos injetáveis de ação prolongada em ambulatório.

3.1. Sobredosagem antipsicótica

Vinte e cinco anos depois da introdução dos antipsicóticos, Aubreem e Lader (1980) publicaram uma revisão crítica acerca da utilização de doses superiores às recomendadas, tendo chegado à conclusão que esta podia ser benéfica apenas numa minoria de doentes com psicose.

Posteriormente, no *Consensus statement on high-dose antipsychotic medication* publicado pelo *The Royal College of Psychiatrists* em 1993 vinha expressa a preocupação em relação ao aumento do número de mortes atribuídos a alguns psicofármacos e à utilização de doses superiores às recomendadas.

Em 2006, foi publicada nova versão do mesmo documento onde é considerada a prescrição de “dose alta” de antipsicóticos quando um antipsicótico é utilizado em doses superiores às estabelecidas pelo British National Formulary (BNF; publicado pela *British Medical Association & Royal Pharmaceutical Society of Great Britain*) ou quando a dose diária total (DDT) de dois ou mais antipsicóticos excede os 100%, de acordo com as percentagens do BNF.

Doses altas de antipsicóticos podem resultar da prescrição de um único antipsicótico numa dose acima do máximo recomendado ou de dois ou mais antipsicóticos que, quando

expressos em percentagem do seu máximo recomendado e adicionados em conjunto, resultam numa dose cumulativa superior a 100% (Taylor D, Paton C & Kapur S, 2009).

Tem havido grande discussão à volta dos fatores que podem influenciar a polifarmácia e a sobredosagem antipsicótica. Vários estudos sugerem que estes podem incluir o *setting* de tratamento, a idade do doente, a gravidade e duração da doença (Benson, 1983; Remington et al, 2001; Bitter et al, 2003; Sohler et al, 2003; Centorrino et al, 2004), os conhecimentos de farmacologia e experiência pessoal do prescriptor e a cultura de prescrição local (Benson, 1983; Kingsbury et al, 2001; Procyshyn et al, 2001).

Tyson e colaboradores, em 1999, levantaram a hipótese dos clínicos perderem a noção da dose total de antipsicóticos ao prescreverem mais do que um antipsicótico, o que poderá estar na origem duma prescrição “camuflada” de doses superiores às recomendadas.

Ito e colaboradores, num estudo da perceção dos psiquiatras acerca da polifarmácia e sobredosagem antipsicótica, publicado em 2005, verificou que as características sociodemográficas, o uso de contenção física, a situação legal e os resultados da *Global Assessment of Function* (GAF) na admissão não influenciavam a prescrição, ao contrário dos resultados da GAF na alta, da gravidade da doença, da perspetiva dos psiquiatras face à utilização de algoritmos, dos pedidos de enfermagem e do estado clínico do doente, que parecem influenciar o uso de combinações e doses altas de antipsicóticos.

Não existe evidência firme de que doses altas de antipsicóticos sejam mais eficazes do que doses normais, quer em sedações rápidas, quer no tratamento de episódios psicóticos agudos e na prevenção de recidivas. Aproximadamente 1/4 a 1/3 dos doentes hospitalizados têm prescritas doses altas de antipsicóticos, a grande maioria pelos efeitos cumulativos das combinações (Royal College of Psychiatrists, 2006; Paton C et al., 2008). Para tal, contribui a prática comum de prescrever fármacos antipsicóticos em SOS.

Parece consensual que existem riscos associados à sobredosagem antipsicótica. Foi reportado um aumento do risco de morte súbita, devido a hipotensão ou arritmia cardíaca severa, a primeira resultante do antagonismo dos recetores periféricos noradrenérgicos e a segunda relacionada com a ação dos antipsicóticos nos canais de sódio e cálcio e consequentes prolongamento do intervalo QT e *torsades des pointes* (Mackay, 1998). Efeitos piramidais severos, síndrome maligno dos neurolépticos, deterioração paradoxal do comportamento, depressão do sistema nervoso central, depressão respiratória, hipoxémia e convulsões foram, também, associados à sobredosagem (Royal College of Psychiatrists, 1993).

A maioria dos efeitos secundários associados ao tratamento com antipsicóticos está relacionada com a dose, incluindo os efeitos secundários extrapiramidais (ESEP), a sedação, a hipotensão postural, os efeitos anticolinérgicos, o prolongamento QT e a morte súbita cardíaca (Ray WA et al., 2009). Por outro lado, existe evidência de que reduzir a dose de muito alta (média de 2253mg equivalentes de clorpromazina por dia) para alta (média de 1351mg equivalentes de clorpromazina por dia) leva a melhoria da cognição e dos sintomas negativos (Kawai et al., 2006).

Em 2003, Sohler e colaboradores verificaram que os doentes (n=246) medicados com doses elevadas de antipsicóticos à data da alta apresentavam, 3 meses depois, sintomas mais graves do que aqueles medicados de acordo com as recomendações. Por outro lado, os doentes medicados com doses mais baixas de antipsicóticos reportavam menos efeitos secundários.

Um artigo de Davis e colaboradores (2004) sobre a relação dose-efeito de um variado número de antipsicóticos não revelou nenhuma evidência que defenda o aumento das doses acima dos valores autorizados. O efeito parece ser ideal em doses baixas: 4 mg/dia risperidona (Ezewuzie et al., 2006), 300 mg/dia quetiapina (Sparshatt et al., 2008), 10 mg/dia olanzapina (Kinon et al., 2008), etc.

Existem poucos RCTs a avaliar a eficácia de doses altas face a doses baixas de antipsicóticos em doentes com esquizofrenia resistente ao tratamento. Alguns demonstram benefícios, mas a maioria destes estudos já são antigos (Aubree JC et al., 1980; Hirsch et al., 1994; Thompson, 1994), o número de doentes estudados de forma aleatória é pequena e o plano de estudo é insuficiente de acordo com os parâmetros atuais (Taylor D, Paton C & Kapur S, 2009).

Ao contrário do que se verifica, a prescrição de doses altas de antipsicóticos, devia ser prática clínica excepcional, tal como o indicado nas recomendações da The Maudsley Prescribing Guidelines, que defendem a sua utilização apenas no caso dos tratamentos habituais (incluindo a clozapina) falharem (Taylor D, Paton C & Kapur S, 2009).

3.2. Polifarmácia antipsicótica

Desde a introdução das fenotiazidas nos anos 50 que os clínicos utilizam combinações de antipsicóticos. Tendo em conta que os antipsicóticos típicos têm mecanismos de ação similares, esta prática foi inicialmente declarada irracional. No entanto, o advento dos antipsicóticos atípicos trouxe-nos uma panóplia de mecanismos e perfis farmacodinâmicos, pelo que o potencial da terapêutica antipsicótica combinada tem sido explorado, ainda que a base da evidência que a suporta advenha de um pequeno número de estudos e casos (Canales et al., 1999; Waring et al., 1999; Chan et al., 2007; Correll et al., 2009).

A sua base pode ser inteiramente pragmática, bem suportada pela evidência, como no tratamento da mania, no tratamento de manutenção da doença bipolar, no tratamento da depressão e da POC refratária, ou mais lógica, ainda que pouco demonstrada pela evidência, como na associação de outro antipsicótico à clozapina, no tratamento da esquizofrenia (Goodwin et al., 2008).

Haw e Stubbs publicaram em 2003 um estudo em que a prescrição combinada de antipsicóticos no tratamento de doentes forenses “difíceis de gerir” era defendida por psiquiatras, tendo em conta a falta de eficácia da monoterapia, apontada como principal razão para iniciar e manter a associação. Outras razões apontadas como justificação para manter a terapêutica combinada foram o desejo de manter a terapêutica quando o doente está estabilizado, a diminuição dos sintomas positivos e o manejo das alterações do comportamento.

Deste modo, a polifarmácia pode justificar-se em alguns doentes que não respondam à monoterapia, desde que haja uma monitorização apertada dos efeitos indesejados e da toxicidade (Broekema et al, 2007) e que a associação seja entre fármacos de diferentes classes (Cookson et al, 2002).

Apesar destas opiniões, esta prática mantém-se controversa, havendo pouca evidência de que a associação de antipsicóticos seja mais eficaz do que a monoterapia (Yuzda, 2000). Note-se que os *guidelines* NICE (2002) especificam que não devem ser prescritos vários antipsicóticos em simultâneo, exceto quando se efetua uma alteração da medicação. Contudo, estratégias de potenciação com clozapina envolvem, geralmente, combinar antipsicóticos e esta é, talvez, a única área onde esta prática poderá ser justificada (Paton et al., 2007; Barbui et al, 2009; Taylor et al., 2009).

A polifarmácia antipsicótica pode ter consequências adversas, tendo sido sugerido por Waddington e colaboradores (1998) que podia estar associada a morte precoce. Os autores seguiram um grupo de doentes com esquizofrenia (n=88) durante um período de 10 anos e mostraram que estar medicado com mais do que um antipsicótico estava associado a um aumento da mortalidade. Não encontraram nenhuma associação com o número de antipsicóticos sequencialmente prescritos em monoterapia, com a dose diária máxima de antipsicóticos, com a duração da prescrição, com a toma vitalícia ou com qualquer outra forma de gravidade da doença. Por outro lado, constataram que a prescrição de anticolinérgicos estava surpreendentemente associada a um aumento da sobrevivência.

Na mesma linha, num estudo publicado em 2004, Centorrino e colaboradores demonstraram que a polifarmácia antipsicótica estava associada a maior número de efeitos secundários e tempos de internamento mais prolongados em comparação com a monoterapia, sem benefícios clínicos aparentes.

Outro estudo mais recente (Joukamaa et al., 2006) onde foram seguidos 99 doentes com esquizofrenia durante 25 anos, mostrou que aqueles que tinham três antipsicóticos prescritos concomitantemente tinham duas vezes mais hipóteses de morrer precocemente do que aqueles que tinham apenas um antipsicótico prescrito.

Já tinha sido, também, demonstrado que a associação entre antipsicóticos típicos e atípicos aumenta a frequência de efeitos extrapiramidais agudos (Taylor et al., 1997), os riscos de discinesia tardia e de hiperprolactinémia (Taylor, 2002).

Um estudo da prescrição de antipsicóticos atípicos em doentes internados no Reino Unido, publicado no ano 2000 por Taylor e colaboradores (n=3685), concluiu que a associação entre antipsicóticos típicos e atípicos era frequente, sobretudo naqueles que faziam clozapina, e que os efeitos extrapiramidais eram muito frequentes na polifarmácia antipsicótica.

O grande número de relatos sobre efeitos secundários associados a combinações de antipsicóticos como, por exemplo, aumento da prevalência de ESEP (Carnahan et al., 2006), aumento dos efeitos secundários metabólicos (Suzuki et al., 2008), ileus paralítico (Dome et al., 2007), acidentes vasculares (Hedges et al., 2002) e intervalo QT prolongado (Beelen et al.,

2001), devem servir para nos lembrar que a monoterapia antipsicótica é desejável e deve ser a norma.

Estudos britânicos têm, repetidamente, mostrado que até 50% dos doentes com antipsicóticos atípicos orais tomam também um fármaco típico (Taylor et al., 2000; Taylor et al., 2003; Paton et al., 2008), o que potenciará a necessidade de medicação anticolinérgica (Paton C et al., 2003).

Um estudo neozelandês, publicado por Humberstone e colaboradores em 2004 (n=3178), associou a terapêutica combinada entre 2 antipsicóticos orais ou entre um antipsicótico oral e outro injetável de ação prolongada à utilização de doses superiores às recomendadas.

Sim e colaboradores, num estudo multicêntrico asiático acerca da polifarmácia antipsicótica em doentes com esquizofrenia (n=1097), também publicado em 2004, verificaram que 45.7% dos doentes tinham prescrito mais do que um antipsicótico, com grandes diferenças entre países, e que a polifarmácia estava associada ao sexo masculino, à idade avançada, à utilização de anticolinérgicos, à menor utilização de antipsicóticos atípicos, à duração da doença e ao país. Os autores consideraram que as diferenças entre países na prescrição se podiam dever a diferenças nas políticas governamentais e na organização dos serviços.

Um estudo norte-americano, publicado por Moratto e colaboradores em 2007 (n=55481), revelou que a polifarmácia antipsicótica era mais comum em doentes com indicadores de doença mais grave (diagnóstico de esquizofrenia, internamento recente e número de diagnósticos psiquiátricos), nos doentes do sexo masculino e naqueles com idades compreendidas entre os 18 e os 24 anos.

De acordo com outro estudo, publicado por Divac e colaboradores em 2007, 68% dos doentes psiquiátricos internados num hospital universitário da Sérvia (n=120) estavam medicados com 2 ou mais antipsicóticos em simultâneo.

Num estudo da prescrição antipsicótica em Hong-Kong, publicado por Hung e Cheung em 2008, dos doentes internados medicados com antipsicóticos (n=1129), 78,8% estavam em monoterapia e 9.2% tinham prescritas doses elevadas. Nestes, a polifarmácia era mais frequente.

Uma auditoria realizada no Reino Unido sobre prescrição em doentes internados (Harrington M et al., 2002; n=3132) revelou que 20% dos doentes medicados com antipsicóticos tinham doses prescritas acima do máximo indicado pelo BNF e, destes, poucos tinham prescrito apenas um antipsicótico (as doses altas eram resultado de combinações). Fatores clínicos como idade (jovem), género (masculino) e diagnóstico (esquizofrenia) estavam associados a polifarmácia antipsicótica, embora fosse apenas uma pequena parte do total (Lelliott et al., 2002).

Deste modo, apesar de não haver evidência clara de que combinar antipsicóticos (excluindo o caso da clozapina) ofereça uma maior eficácia do que o uso de apenas um antipsicótico, esta prática está generalizada um pouco por todo o mundo.

No Reino Unido, um programa recente de melhoria da qualidade conduzido pelo *Prescribing Observatory for Mental Health* (POMH-UK) mostrou que eram prescritas combinações de antipsicóticos a 43% dos doentes, percentagem reduzida para 39% ao fim de um ano. Na maioria dos casos, o segundo antipsicótico tinha sido prescrito em SOS e a razão mais comum para este tipo de medicação foi a de controlar alterações do comportamento.

Outras iniciativas para reduzir o predomínio de combinações de antipsicóticos parecem ter apenas efeitos modestos (Patrick et al., 2006; Tucker, 2007; Baker et al., 2008; Thompson et al., 2008; Paton et al., 2008).

PARTE II

1. Objetivo

Estabelecer o padrão de prescrição de psicofármacos em unidades de internamento agudo de serviços de psiquiatria em Portugal e determinar a prevalência da polimedicação e da sobredosagem antipsicótica.

2. Metodologia

2.1. Desenho

Com base nos objetivos propostos, os autores optaram por realizar um estudo da prescrição de psicofármacos em Unidades de Internamento Agudo de Serviços de Psiquiatria em Portugal, com o desenho de “Censo de 1 dia”.

2.2. Plano de Recrutamento

Procurou-se que os Serviços de Psiquiatria participantes reunissem uma série de características, nomeadamente, pertencerem ao Serviço Nacional de Saúde, serem representativos da Sub-região de Saúde correspondente, prestarem serviços semelhantes em áreas geográficas comparáveis e estarem envolvidos na formação médica pós-graduada. As Unidades de Internamento desses Serviços deviam prestar cuidados durante 24 horas por dia, em regime de internamento agudo, limitado no tempo.

Tendo em conta estes critérios, os serviços foram escolhidos por conveniência e, de acordo com a acessibilidade e a proximidade aos investigadores. Foram englobadas no estudo unidades de internamento das diferentes regiões de saúde do país.

Da Região de Saúde do Norte, participaram no estudo o Serviço de Psiquiatria e Saúde Mental do Centro Hospitalar de Trás-os-Montes e Alto Douro, E.P.E. (CHTMAD), os Serviços de internamento agudo do Hospital de Magalhães Lemos (HML) e o Serviço de Psiquiatria e Saúde Mental do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia/Espinho, E.P.E. (CHVNG/E).

Da Região de Saúde do Centro, o Serviço de Psiquiatria e Saúde Mental do Centro Hospitalar Leiria-Pombal, E.P.E. (CHLP).

Da Região de Saúde de Lisboa e Vale do Tejo, o Serviço de Psiquiatria do Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, E.P.E. (HFF) e o Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, E.P.E. (CHLO).

Da Região de Saúde do Alentejo, o Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental do Hospital do Espírito Santo de Évora E.P.E. (HES).

Finalmente, da Região de Saúde do Algarve, participou o Serviço de Psiquiatria e Saúde Mental do Hospital de Faro (HF).

Foi solicitada autorização para a realização do estudo aos Conselhos de Administração dos diferentes hospitais envolvidos e respetivas Comissões de Ética, antes de se iniciar o trabalho de campo, autorização que foi concedida sem restrições.

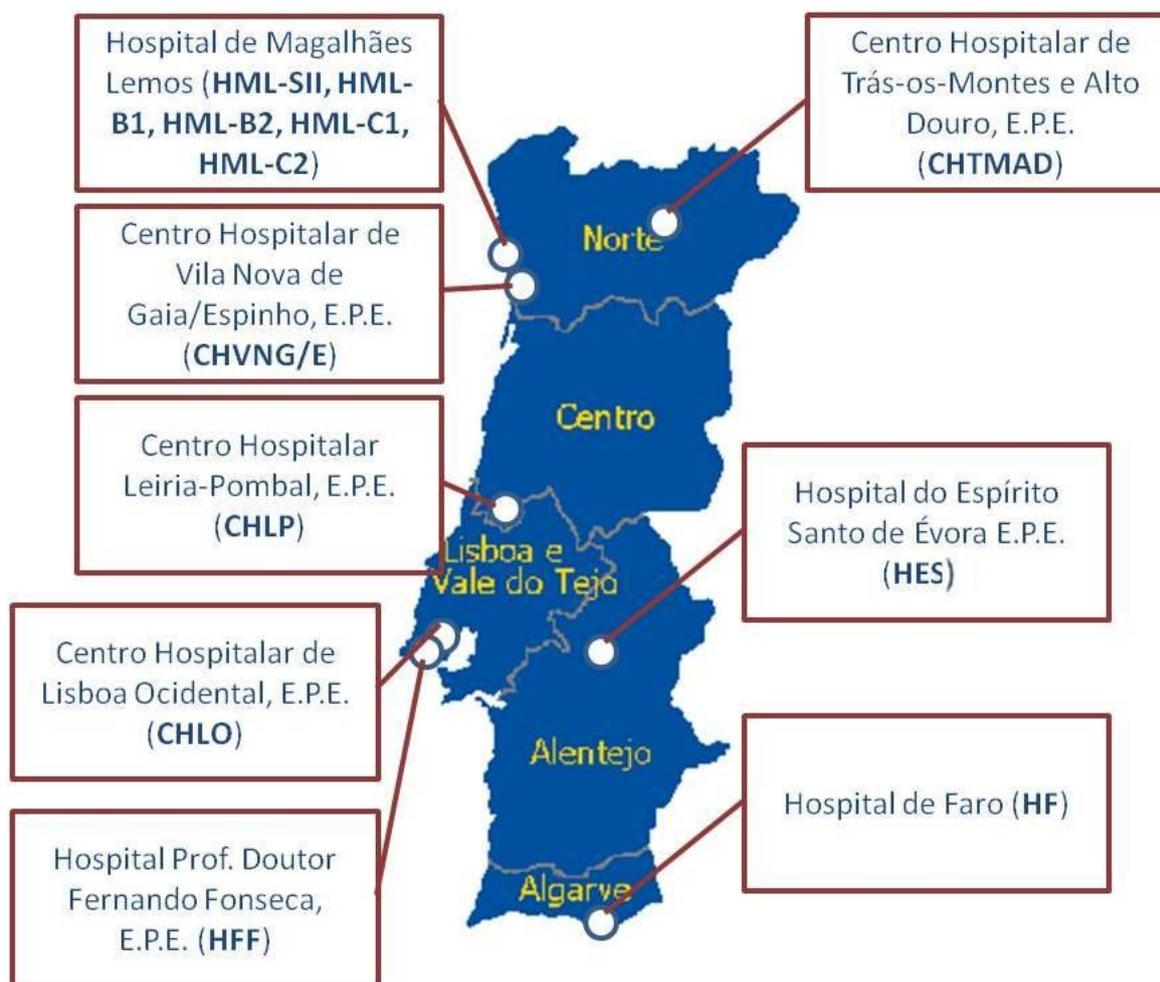


Figura 1 – Mapa das unidades incluídas no estudo

2.3. Descrição das unidades recrutadas

O Serviço de Psiquiatria do CHTMAD estava localizado no perímetro do Hospital de S. Pedro, em Vila Real. A sua área de influência direta abrangia cerca de 300.000 habitantes e dispunha de um internamento misto, com 24 camas.

O HML localizava-se no Porto, integrava a Rede de Cuidados de Saúde Mental do Serviço Nacional de Saúde e era o hospital de referência da Região Norte em cuidados de psiquiatria e de saúde mental. Englobava 5 unidades de internamento agudo: o Serviço de Intervenção Intensiva (HML-SII) e os Serviços B e C, ambos divididos em 2 unidades (HML-B1, HML-B2, HML-C1 e HML-C2), que totalizavam 104 camas. Era responsável pelos cuidados de internamento agudo dos doentes dos concelhos do Porto, Matosinhos, Póvoa de Varzim, Vila do Conde, Santo Tirso, Trofa, V.N. Famalicão, Gondomar, Santa Maria da Feira, Arouca, Oliveira de Azeméis, São João da Madeira e Vale de Cambra, com uma população total a rondar 1.100.000 pessoas.

O Serviço de Psiquiatria e Saúde Mental do CHVNG/E localizava-se em Vila Nova de Gaia e era responsável pela prestação de cuidados psiquiátricos aos Concelhos de Vila Nova de Gaia e Espinho, abrangendo, no momento do estudo, uma população de cerca de 400.000 habitantes. A Unidade de Internamento Completo dispunha de 28 camas.

O Serviço de Psiquiatria e Saúde Mental do CHLP funcionava nas instalações do Hospital de Santo André, em Leiria, com uma área de influência que abrangia uma população na ordem dos 400.000 habitantes (residentes nos concelhos de Batalha, Leiria, Marinha Grande, Porto de Mós, Nazaré, Pombal, Pedrógão Grande, Figueiró dos Vinhos, Castanheira de Pêra, Ansião, Alvaiázere e parte dos concelhos de Alcobaca, Ourém e Soure). O Internamento de Doentes Agudos estava dividido em duas alas, uma feminina com 21 camas e outra masculina com 22 camas, num total de 43 camas de doentes agudos.

O Serviço de Psiquiatria do HFF fazia parte integrante do hospital geral e incluía uma Unidade de Internamento de Doentes Agudos, com 29 camas, que havia sido considerada a melhor Unidade de Internamento de Psiquiatria na região de Lisboa pela ARS de Lisboa e Vale do Tejo em 2000. A sua área populacional abrangia todo o Concelho da Amadora e as freguesias de Queluz, Massamá, Belas e Casal de Cambra do Concelho de Sintra, num total de 350.000 habitantes.

O Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental do CLHO localizava-se em edifício próprio, fora do perímetro do Hospital Geral de referência, e prestava cuidados de saúde especializados à população da Zona Ocidental de Lisboa e de Oeiras, abrangendo em prestação direta mais de 400.000 habitantes. Englobava duas unidades de internamento agudo de adultos, uma para doentes do sexo feminino outra para doentes do sexo masculino, ambas com 18 camas, num total de 36 camas.

O Departamento de Psiquiatria e Saúde Mental do HES tinha a seu cargo a prevenção primária, secundária e terciária no campo da Psiquiatria e Saúde Mental, na região do Alentejo Central, com uma área de influência direta de 166.802 habitantes. A unidade de internamento agudo dispunha de 21 camas.

Finalmente, o Serviço de Psiquiatria e Saúde Mental do HF, tendo em conta que era, no momento do estudo, o hospital de referência do sotavento algarvio, servia uma população residente de cerca de 253 mil pessoas, valor populacional que duplicava ou triplicava sazonalmente, visto tratar-se de uma região turística por excelência. Dispunha de uma unidade de internamento agudo com 35 camas.

2.4. Amostragem, instrumento e variáveis

Todos os dados foram coligidos pelo investigador, que se deslocou a cada uma das Unidades de Internamento Agudo, em dias úteis distintos, previamente acordados, no período compreendido entre 10 de Setembro e 3 de Outubro de 2012.

Os dados foram coligidos a partir da consulta dos registos clínicos e das folhas de terapêutica de todos os doentes internados em cada Unidade no dia do censo. Excluíram-se os doentes com mais de 180 dias de internamento. Esta colheita foi efetuada de forma anónima, numa folha de registo individual, criada para o efeito (em apêndice), que incluía as seguintes variáveis:

- Dados sociodemográficos:
 - Sexo, idade, estado civil, escolaridade e situação profissional;
- Dados do internamento:

- Data de internamento;
- Primeiro internamento ou subsequente;
- Compulsividade do internamento;
- Acompanhamento Psiquiátrico prévio;
- Referenciação ao internamento;
- Diagnóstico Principal;
- Princípio ativo, dose diária total (DTT) e via de administração da terapêutica psicofarmacológica de curta ação prescrita;
- Princípio ativo e dose semanal da terapêutica antipsicótica injetável de ação prolongada prescrita;
- Princípio ativo de outras terapêuticas farmacológicas.

O diagnósticos principais foram agrupados, de acordo com as categorias diagnósticas da 10ª edição da *International Classification of Diseases* (CID-10; World Health Organization, 1992), em:

- Esquizofrenia e outras psicoses;
- Perturbação depressiva;
- Perturbação afetiva bipolar;
- Perturbação da personalidade;
- Demência;
- Perturbação mental ou do comportamento secundária ao uso de substâncias psicoativas;
- Outros (incluindo perturbação obsessivo compulsiva, deficiência mental e perturbação de adaptação).

Relativamente aos fármacos antipsicóticos, determinou-se a prevalência da polifarmácia e da utilização de doses superiores às recomendadas.

São conhecidos dois métodos para determinar se a dose total de antipsicóticos excede os níveis recomendados. Num converte-se a dose de cada fármaco ao equivalente de clorpromazina e depois somam-se os equivalentes. No outro, utilizado neste estudo, converte-se a dose de cada fármaco prescrito para a percentagem da dose máxima recomendada e depois somam-se as percentagens. Quando a soma excede os 100%, considera-se que está prescrita uma “dose elevada” de antipsicótico. (Yorston & Pinney, 2000). No cálculo da percentagem das doses de antipsicóticos prescritos foi utilizado o *antipsychotic dosage ready reckoner - version 3* (2010), do *The Royal College of Psychiatrists*. Relativamente aos antipsicóticos não listados, efetuou-se o cálculo tendo em conta a dose máxima recomendada no respetivo Resumo das Características do Medicamento (RCM).

Foi descartada a informação relativa aos fármacos prescritos para o tratamento de perturbações orgânicas, não psiquiátricas.

2.5. Análise Estatística

O registo dos dados e a análise estatística foram efetuados com recurso ao *software* estatístico IBM SPSS Statistics 20.

Na análise descritiva dos dados, foram calculadas frequências absolutas e relativas, medidas de tendência central (médias e medianas) e de dispersão (desvio-padrão, mínimo e máximo).

Foi utilizado o teste do qui-quadrado (χ^2) para a análise das variáveis categoriais, tendo sido utilizadas, para este efeito, tabelas de contingência.

Realizaram-se testes de normalidade de Kolmogorov-Smirnof para as variáveis quantitativas. Aplicaram-se os testes t-Student para as variáveis quantitativas normais e Mann-Whitney e Kruskal-Wallis para as restantes.

O limiar para a significância estatística foi definido como um *p value* <0.05.

3. Resultados

3.1. Caracterização Sócio Demográfica da Amostra

A amostra populacional, composta por todos os doentes internados em cada Unidade, no dia do censo acordado, integrava 285 doentes, 13 dos quais estavam internados há mais de 180 dias, pelo que foram excluídos do estudo.

Na tabela 1 podemos encontrar a caracterização sociodemográfica da amostra final, composta por 272 doentes, na qual os indivíduos do sexo feminino estavam em ligeira maioria. A idade média era de $47,9 \pm 16,1$ anos, com idade mediana de 48,0, mínima de 17 anos e máxima de 96 anos (gráfico 1). As doentes do sexo feminino eram significativamente ($t=-2,8$; $p=0,005$) mais velhas, com uma média de idade de $50,4 \pm 15,5$ anos ($45,0 \pm 16,4$ anos nos doentes do sexo masculino).

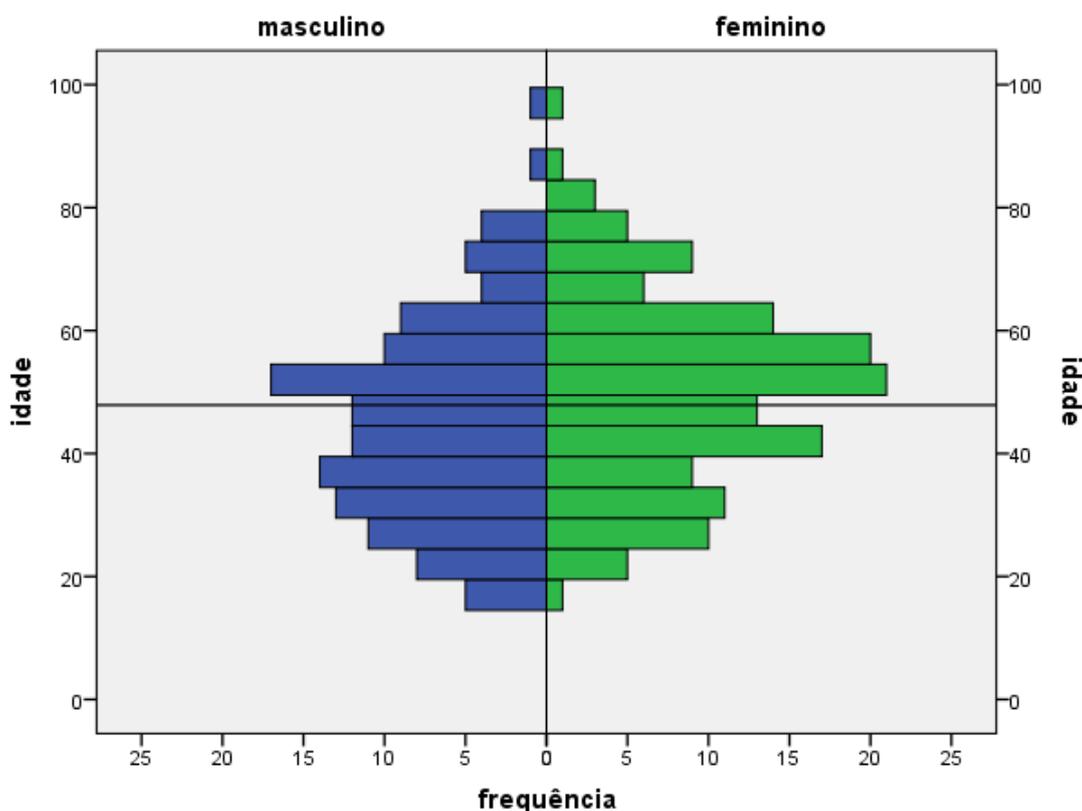


Gráfico 1 – Caracterização da amostra por sexo e idade (N=272)

A maioria dos doentes eram solteiros, divorciados ou viúvos e 30,9% estavam casados ou viviam em união de facto (tabela 1).

Nos 122 doentes em que foi possível apurar o nível educacional predominavam aqueles que tinham completado apenas o 1º ciclo, no entanto, o número de doentes com ensino secundário e ensino superior completo era, também, elevado. A maioria dos doentes estavam profissionalmente inativos (tabela 1).

Na Tabela 1 podemos encontrar, ainda, a distribuição dos doentes pelos Serviços, dos quais se destacam o CHLO e o HF pela maior representação, com 35 doentes (12,9%) cada, e o HES pela menor representação, com 7 doentes (2,6%).

Tabela 1 - Caracterização sociodemográfica da amostra

Idade, m ± dp		47,9 ± 16,1
		n (%)
Sexo		
	Masculino	126 (46,3)
	Feminino	146 (53,7)
Estado Civil		
	Solteiro	104 (38,2%)
	Casado/União de facto	84 (30,9%)
	Divorciados	51 (18,8%)
	Viúvo	16 (5,9%)
	Desconhecido	17 (6,3%)
Escolaridade		
	1º ciclo	34 (12,5%)
	2º ciclo	16 (5,9%)
	3º ciclo	12 (4,4%)
	Ensino secundário	32 (11,8%)
	Ensino superior	28 (10,3%)
	Desconhecido	150 (55,1%)
Situação profissional		
	Estudante	4 (1,5%)
	Empregado	48 (17,6%)
	Desempregado	115 (42,3%)
	Reformado	81 (29,8%)
	Desconhecido	24 (8,8%)
Serviço		
	CHTMAD	17 (6,3)
	HML – B1	21 (7,7)
	HML – B2	21 (7,7)
	HML – C1	23 (8,5)
	HML – C2	22 (8,1)
	HML – SII	19 (7,0)
	CHVNG/E	20 (7,4)
	CHLP	26 (9,6)
	HFF	26 (9,6)
	CHLO	35 (12,9)
	HES	7 (2,6)
	HF	35 (12,9)
Total		272 (100)

Não se encontraram diferenças significativas entre serviços quanto ao sexo, idade, estado civil e escolaridade dos doentes. O mesmo não se verificou no que diz respeito à situação profissional (gráfico 2). A percentagem de desempregados variava de 64,7% no CHLO a 14,3% no HES, a de reformados de 57,1% no HES a 11,5% no CHLP, a de empregados de 57,7% no CHLP a 8,8% no CHLO e a de estudantes de 4,5% no HML-C1 a 0,0% no CHTMAD, no HML-SII, no HML-B1, no HML-B2, no HML-C1, no CHVNG/E, no HES e no HF ($\chi^2=53,6$; $p=0,013$).

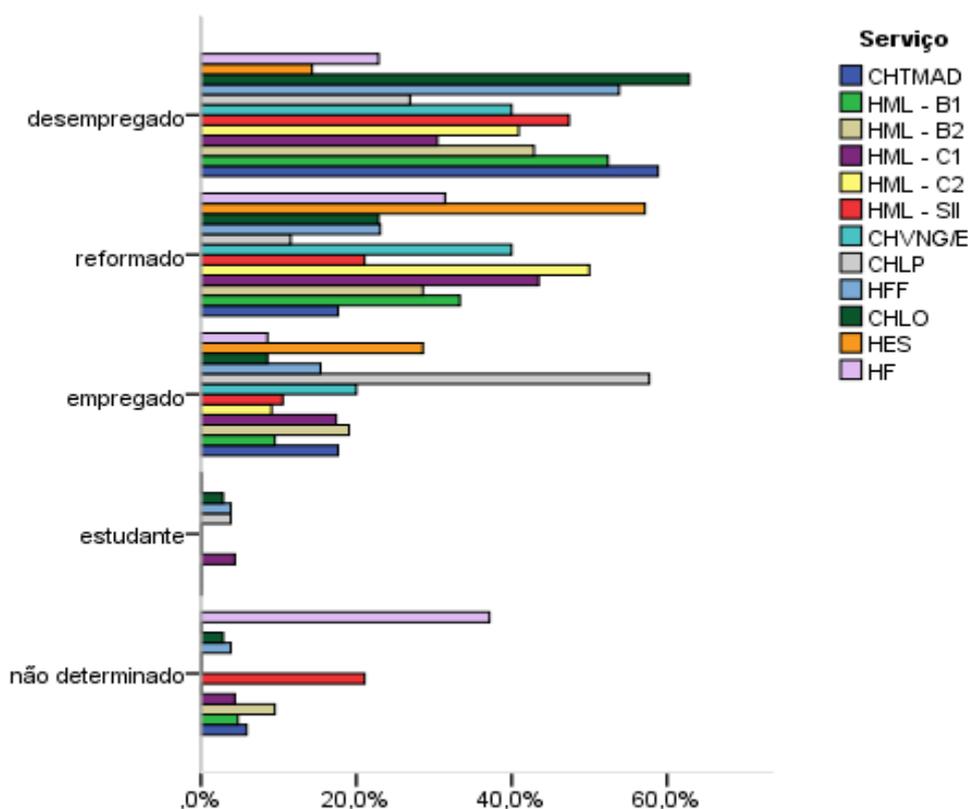


Gráfico 2 – Situação profissional por serviço

3.2. Antecedentes de acompanhamento em consulta e internamento

A maioria dos doentes tinha história prévia de acompanhamento em consulta de Psiquiatria, já tinha estado internada anteriormente no respetivo serviço e estava internada voluntariamente (tabela 2).

A referenciação ao internamento tinha sido efetuada pela família em 129 doentes (47,7%), pelo próprio doente em 51 casos (18,8%), pelo serviço de psiquiatria em 33 doentes (12,1%), pelo médico de família em 11 doentes (4,4%), por outro serviço médico em 23 doentes (8,5%) e em 25 doentes (9,2%), tal não estava especificado nos registos (gráfico 3).

Os doentes estavam internados, em média, há 21,7±26,8 dias, com um mínimo de 1 dia e um máximo de 159 dias e mediana de 12 dias.

Não se verificaram diferenças significativas entre serviços no que diz respeito ao acompanhamento psiquiátrico prévio, aos antecedentes de internamento (1º internamento ou não) e à compulsividade do internamento. No entanto, existiam diferenças significativas entre serviços na referenciação ao internamento ($\chi^2=63,4$; $p=0,029$) e na duração do mesmo (Kruskal-Wallis=57,3; $p=0,000$). Na maioria dos serviços (HML-B1, CHLP, HML-B2, CHLO, HF, HES, HML-C1, HML-C2 CHVNG/E e HML-SII) os doentes tinham sido predominantemente referenciados ao internamento pela família. Porém, no HFF e no CHTMAD uma parte substancial dos doentes tinha-se dirigido aos serviços de saúde pelos próprios meios (gráfico 3).

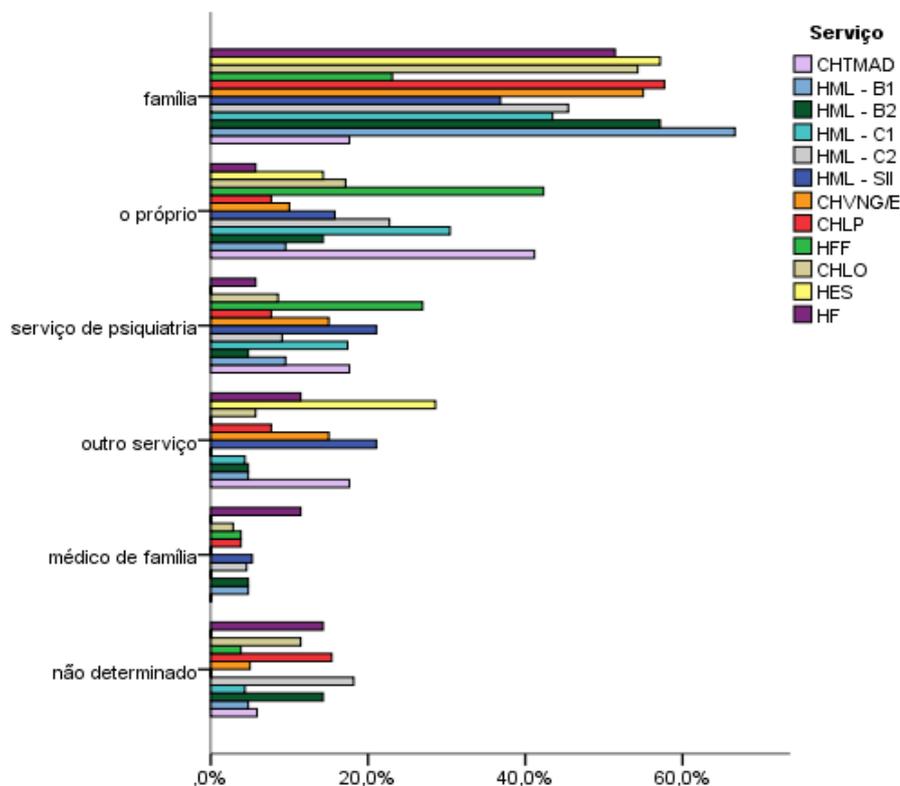


Gráfico 3 – Referenciação ao internamento por serviço

Por outro lado, a duração média do internamento variava de 5,4±10,8 dias no HML-SII a 31,7±30,1 dias no HML-C1 (tabela 2).

3.3. Diagnóstico

No gráfico 4 podemos ver a distribuição da amostra por diagnóstico principal, verificando-se um predomínio dos doentes diagnosticados com “Esquizofrenia e outras psicoses”, “Perturbação depressiva” e “Perturbação afetiva bipolar”.

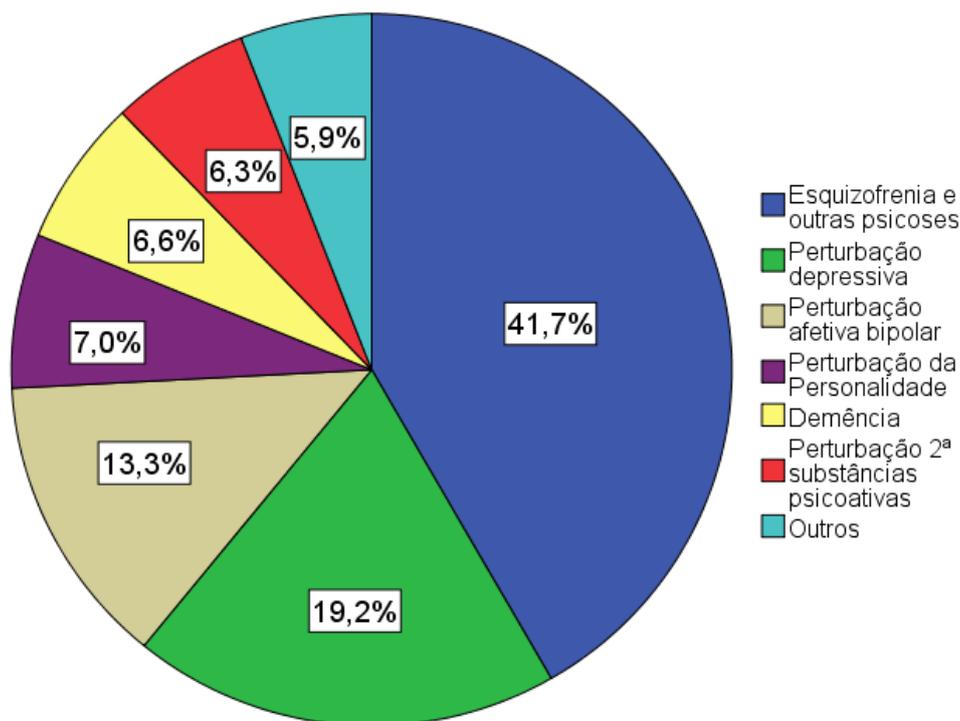


Gráfico 4 – Diagnóstico principal – CID 10 (n=271)

Verificaram-se diferenças significativas ($\chi^2=99,1$; $p=0,005$) entre serviços relativamente ao diagnóstico principal. Ainda que na maioria predominasse o diagnóstico de “Esquizofrenia e outras psicoses”, no HF predominava o diagnóstico de “Perturbação Depressiva” e no HFF predominava o diagnóstico de “Perturbação Afetiva Bipolar”. No CHTMAD predominavam os diagnósticos de “Esquizofrenia e outras psicoses” e “Perturbação Depressiva”, atribuídos ao mesmo número de doentes (tabela 3).

Tabela 2 – Antecedentes e características do internamento por serviço (n=272)

Serviço	Acompanhamento prévio em consulta	Internamento prévio	Internamento compulsivo	Duração média de internamento* (dias)
	n (%)	n (%)	n (%)	m±dp
CHTMAD	12 (70,6)	9 (52,9)	3 (17,6)	27,8±38,4
HML – B1	18 (85,7)	13 (61,9)	2 (10,0)	21,9±24,8
HML – B2	18 (85,7)	11 (52,4)	7 (33,3)	30,3±45,0
HML – C1	20 (87,0)	17 (73,9)	3 (13,0)	31,7±30,1
HML – C2	18 (81,8)	16 (72,7)	6 (27,3)	28,4±16,7
HML – SII	15 (83,3)	5 (27,8)	3 (15,8)	5,42±10,8
CHVNG/E	16 (80,0)	10 (50,0)	6 (30,0)	14,5±15,5
CHLP	19 (73,1)	13 (50,0)	2 (7,7)	8,6±7,5
HFF	24 (92,3)	19 (73,1)	9 (34,6)	21,6±25,1
CHLO	26 (74,3)	21 (60,0)	8 (23,5)	20,9±26,3
HES	4 (57,1)	3 (42,9)	3 (42,9)	6,4±4,6
HF	29 (82,9)	20 (60,6)	7 (20,0)	29,0±27,1
Total	219 (80,8)	157 (58,4)	59 (21,9)	21,7±26,8

*Kruskal-Wallis=57,3; $p=0,000$

Tabela 3 – Diagnóstico CID-10 por serviço* (n=271)

Serviço	Esquizofrenia ou outra psicose	Perturbação Depressiva	Perturbação Afetiva Bipolar	Perturbação da Personalidade	Demência	Perturbação 2ª substâncias psicoativas	Outro diagnóstico
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
CHTMAD	5 (29,4)	5 (29,4)	2 (11,8)	1 (5,9)	0 (0,0)	4 (23,5)	0 (0,0)
HML – B1	8 (38,1)	2 (9,5)	2 (9,5)	4 (19,0)	2 (9,5)	2 (9,5)	1 (4,8)
HML – B2	13 (61,9)	3 (14,3)	0 (0,0)	2 (9,5)	2 (9,5)	0 (0,0)	1 (4,8)
HML – C1	12 (52,2)	2 (8,7)	3 (13,0)	0 (0,0)	2 (8,7)	1 (4,3)	3 (13,0)
HML – C2	9 (40,9)	4 (18,2)	1 (4,5)	4 (18,2)	2 (9,1)	1 (4,5)	1 (4,5)
HML – SII	5 (26,3)	3 (15,8)	2 (10,5)	3 (15,8)	2 (10,5)	1 (5,3)	3 (15,8)
CHVNG/E	10 (50,0)	3 (15,0)	2 (10,0)	1 (5,0)	2 (10,0)	1 (5,0)	1 (5,0)
CHLP	10 (40,0)	9 (36,0)	0 (0,0)	1 (4,0)	1 (4,0)	3 (12,0)	1 (4,0)
HFF	10 (38,5)	2 (7,7)	12 (46,2)	1 (3,8)	0(0,0)	1 (3,8)	0(0,0)
CHLO	18 (51,4)	6(17,1)	8 (22,9)	1 (2,9)	1 (2,9)	0 (0,0)	1 (2,9)
HES	3 (42,9)	1 (14,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (14,3)	1 (14,3)	1 (14,3)
HF	10 (28,6)	12 (34,3)	4 (11,4)	1 (2,9)	3 (8,6)	2 (5,7)	3 (8,6)
Total	113 (41,7)	52 (19,2)	36 (13,3)	19 (7,0)	18 (6,6)	17 (6,3)	16 (5,9)

*p=,005 ($\chi^2=99,1$)

3.4. Padrão de Prescrição de Psicofármacos

Dos 272 doentes da amostra, apenas 3 (1,1%) não tinham qualquer psicofármaco prescrito de modo regular (excluindo as prescrições em SOS). A média de psicofármacos prescritos era de $3,2 \pm 1,3$, com um máximo de 8 psicofármacos prescritos num mesmo doente e uma mediana de 3.

A média de psicofármacos prescritos por doente era significativamente maior nos indivíduos do sexo feminino, nos doentes com antecedentes de acompanhamento em consulta de psiquiatria, nos que tinham internamentos prévios e nos doentes internados voluntariamente (tabela 4).

Verificaram-se ainda diferenças estatisticamente significativas na média de psicofármacos prescritos por doente entre os diferentes serviços (kruskal-wallis=37,7; p=0,000) e entre os diferentes diagnósticos (kruskal-wallis=18,2; p=0.006).

Os serviços HF e CHLP eram aqueles com maior média de psicofármacos prescritos por doente, com $3,9 \pm 1,8$ e $3,7 \pm 1,2$ respetivamente, e os serviços HML-SII e CHVNG/E aqueles com menor média de psicofármacos prescritos por doente, com $2,3 \pm 0,9$ e $2,7 \pm 1,0$ respetivamente (Gráfico 5).

A média de psicofármacos prescritos por doente era significativamente superior nos doentes com diagnóstico de “Perturbação afetiva bipolar”, “Perturbação depressiva” e “Perturbação da personalidade”. A menor média de psicofármacos prescritos por doente verificava-se naqueles com diagnóstico de “Demência” (gráfico 6, tabela 4).

Nesta amostra, as classes de psicofármacos mais prescritas de modo regular eram, por ordem decrescente: os antipsicóticos, as benzodiazepinas, os antidepressivos e os estabilizadores de humor. Ao contrário do sucedido nas outras classes de psicofármacos, não

existiam diferenças significativas no número médio de benzodiazepinas prescritas de modo regular por grupo diagnóstico (Tabela 5).

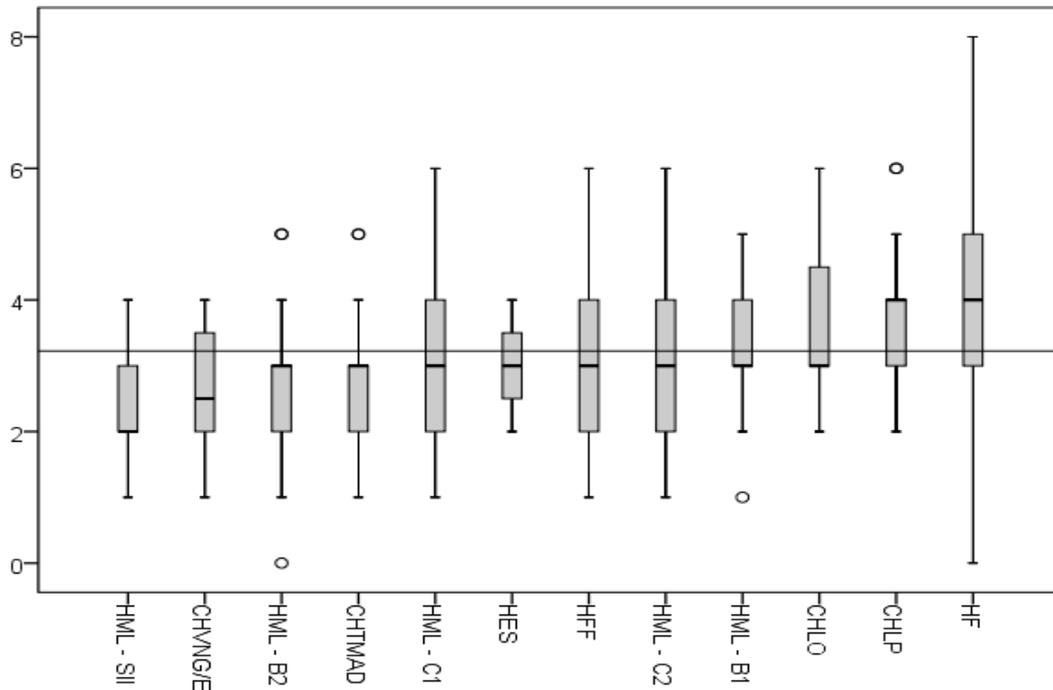


Gráfico 5 – Média de psicofármacos prescritos por doente por serviço (N=272)

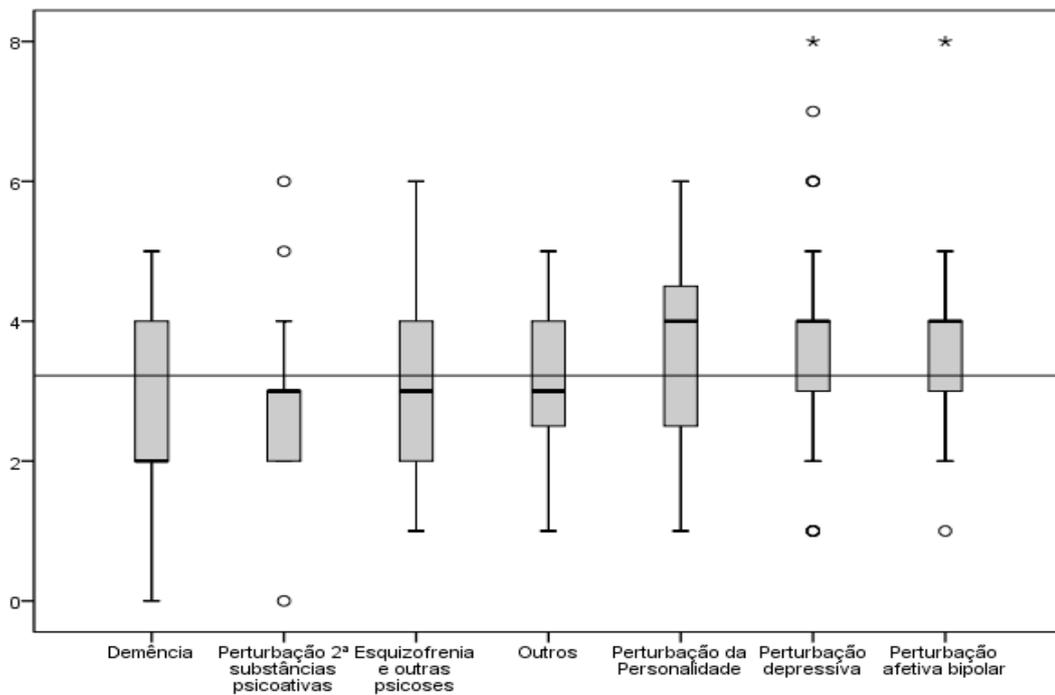


Gráfico 6 – Média de psicofármacos prescritos por doente por diagnóstico (n=271)

Tabela 4 – Média de Psicofármacos prescritos de modo regular por sexo, antecedentes, compulsividade do internamento e diagnóstico.

		m±dp	
Total		3,2±1,3	
			p (t)
Sexo			
	Masculino	3,0±1,3	0,031
	Feminino	3,4±1,3	(-2,2)
Acompanhamento psiquiátrico prévio			
	Sim	3,3±1,2	0,003
	Não	2,8±1,3	(-3,0)
Internamento prévio			
	Sim	3,5±1,2	0,000
	Não	2,9±1,4	(4,0)
Internamento compulsivo			
	Sim	2,8±1,2	0,003
	Não	3,4±1,3	(3,0)
Diagnóstico CID-10			p (kruskal-wallis)
	Esquizofrenia ou outra psicose	3,0±1,1	
	P. depressiva	3,6±1,5	
	P. afetiva bipolar	3,7±1,3	0,006
	P. personalidade	3,5±1,4	(18,2)
	Demência	2,5±1,5	
	P. 2ª substâncias psicoativas	2,9±1,3	
	Outro diagnóstico	3,0±1,2	

Tabela 5 – Média de psicofármacos prescritos por doente por diagnóstico

	Antipsicóticos	Benzodiazepinas	Antidepressivos	Est. de humor
	m±dp	m±dp	m±dp	m±dp
Total	1,3±0,8	1,0±0,6	0,5±0,7	0,4±0,6
Esquizofrenia ou outra psicose	1,6±0,9	1,0±0,5	0,1±0,4	0,3±0,5
P. depressiva	0,9±0,7	1,0±0,6	1,4±0,8	0,2±0,4
P. afetiva bipolar	1,4±0,8	1,0±0,8	0,1±0,4	1,0±0,6
P. personalidade	0,8±0,7	1,2±0,7	0,8±0,7	0,6±0,8
Demência	1,33±0,8	0,6±0,7	0,6±0,7	0,0±0,0
P. 2ª substâncias psicoativas	1,3±0,6	0,9±0,4	0,4±0,6	0,3±0,5
Outro diagnóstico	0,9±0,7	1,0±0,6	0,9±0,7	0,3±0,6
p (kruskal-wallis)	0,000 (36,8)	0,072 (11,6)	0,000 (130,0)	0,000 (69,1)

3.4.1. Antipsicóticos

Estavam prescritos antipsicóticos de modo regular a 238 doentes (87,5%), com 139 doentes (51,1%) medicados com 1 antipsicótico (atípico em 124 doentes, 45,6%; típico em 15 doentes, 5,5%), 82 (30,1%) com 2, 11 (4,0%) com 3, 5 (1,8%) doentes com 4 antipsicóticos e 1 (0,4%) com 5 antipsicóticos (tabela 8).

Os antipsicóticos orais mais prescritos, de modo regular, eram a risperidona, a quetiapina e a olanzapina (tabela 7).

Os grupos de diagnóstico com maior percentagem de doentes medicados com antipsicóticos eram “esquizofrenia ou outra psicose”, “perturbação mental ou do comportamento secundária ao uso de substâncias psicoativas” e “perturbação afetiva bipolar” (tabela 6).

Estavam prescritos antipsicóticos injetáveis de ação prolongada (AIAP, antipsicóticos *depot*) a 60 doentes (22,1%), com predomínio do haloperidol e da risperidona (tabela 8). “Esquizofrenia ou outra psicose e “perturbação afetiva bipolar” eram os grupos diagnósticos com maior percentagem de doentes medicados com antipsicóticos *depot* (tabela 6).

Tabela 6 – Antipsicóticos por diagnóstico CID-10

	Doentes c/ antipsicóticos orais, n (%)	Doentes c/ antipsicóticos <i>depot</i> , n (%)
Total	238 (87,5)	60 (22,1)
Esquizofrenia ou outra psicose	111 (98,2)	47 (41,6)
P. depressiva	38 (73,1)	0 (0,0)
P. afetiva bipolar	33 (91,7)	9 (25,0)
P. personalidade	13 (68,4)	2 (10,5)
Demência	15 (83,3)	1 (5,6)
P. 2ª substâncias psicoativas	16 (94,1)	1 (5,9)
Outro diagnóstico	12 (75,0)	0 (0,0)
p (χ²)	0,000 (32,632)	0,000 (51,278)

Quanto à prescrição de antipsicóticos em SOS, 148 doentes (54,4%) tinham prescritos antipsicóticos em formulação injetável e 56 em formulação oral (20,6%). Os antipsicóticos prescritos em formulação injetável eram o haloperidol, prescrito a 139 (51,1%) doentes, a clorpromazina, prescrita a 5 (1,8%) e a levomepromazina, prescrita a 4 (1,5%). Os antipsicóticos mais prescritos em formulação oral eram a ciamemazina, prescrita a 21 (7,7%) doentes, a olanzapina, prescrita a 17 (6,3%) a clorpromazina e a levomepromazina, cada uma prescrita a 7 (2,6%).

3.4.2. Benzodiazepinas

Dos 272 doentes, 178 (65,4%) tinham uma benzodiazepina prescrita de modo regular, 41 (15,1%) duas e 2 (0,7%) tinham 3. Apenas 51 doentes (18,8%) não tinham qualquer benzodiazepina prescrita de modo regular (tabela 8). A benzodiazepina mais prescrita era o lorazepam, seguida pelo diazepam e flurazepam (tabela 7).

Quanto à prescrição de benzodiazepinas em SOS, 114 doentes (41,9%) tinham-nas prescritas em formulação oral, onde predominavam o lorazepam (39 doentes, 14,3%), o diazepam (36 doentes, 13,2%) e o flurazepam (25 doentes, 9,2%), e 76 doentes (27,9%) tinham prescrito diazepam em formulação injetável.

De referir, ainda, que 53 (19,5%) doentes tinham prescrita a prometazina e 1 doente (0,4%) a hidroxizina, fármacos pertencentes à classe dos anti-histamínicos, em SOS.

3.4.3. Antidepressivos

Dos 272 doentes da amostra, 166 (61%) não tinham qualquer antidepressivo prescrito, 72 (26,5%) tinham 1, 30 (11,0%) tinham 2 e 4 (1,5%) tinham 3, número máximo de antidepressivos prescritos por doente (tabela 8). Os antidepressivos mais prescritos, por ordem decrescente, eram a trazodona, a mirtazapina, a fluoxetina e a sertralina (tabela 7).

3.4.4. Estabilizadores de Humor

Dos 272 doentes, 186 (68,4%) não tinham prescrito qualquer estabilizador de humor, 72 (26,5%) tinham prescrito um e 14 (5,1%) tinham prescritos 2 estabilizadores de humor diferentes (tabela 8). O valproato de sódio era o fármaco mais prescrito desta classe, seguido pelo lítio (tabela 7). A associação mais frequente era entre lítio e valproato de sódio (7 doentes, 2,6%).

Tabela 7 – Psicofármacos por ordem de prescrição de modo regular por classe

	Total	1º	2º	3º	4º	5º
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Antipsicóticos orais	236 (87,1)	Risperidona 99 (36,4)	Quetiapina 62 (22,8)	Olanzapina 57 (21,0)	Haloperidol 29 (10,6)	Ciamemazina 22 (8,0)
Antipsicóticos <i>depot</i>	60 (22,1)	Haloperidol 25 (9,2)	Risperidona 18 (6,6)	Zuclopentixol 9 (3,3)	Flufenazina 5 (2,2)	Flupentixol 3 (1,1)
Benzodiazepinas	221 (81,2)	Lorazepam 119 (43,7)	Diazepam 41 (15,1)	Flurazepam 35 (12,9)	Clonazepam 25 (9,2)	Oxazepam 17 (6,3)
Antidepressivos	106 (39,0)	Trazodona 25 (9,1)	Mirtazapina 24 (8,7)	Fluoxetina 17 (6,3)	Sertralina 16 (5,9)	Venlafaxina 14 (5,2)
Est. de humor	86 (31,6)	Valproato 50 (18,4)	Lítio 14 (5,1)	Topiramato 11 (4,1)	Lamotrigina 8 (2,9)	Carbamazepina 7 (2,6)

Tabela 8 – Nº de doentes por nº de psicofármacos prescritos de modo regular por classe

	1	2	3	4	5	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Antipsicóticos orais	139 (51,1)	82 (30,1)	11 (4,0)	5 (1,8)	1 (0,4)	238 (87,5)
Benzodiazepinas	178 (65,4)	41 (15,1)	2 (0,7)	-	-	221 (81,2)
Antidepressivos	72 (26,5)	30 (11,0)	4 (1,5)	-	-	106 (39,0)
Est. de humor	72 (26,5)	14 (5,1)	-	-	-	86 (31,6)

3.4.5. Outros psicofármacos

A prescrição regular de anticolinérgicos verificava-se em 34 (12,5%) doentes, com 29 (10,7%) doentes medicados com biperideno e os restantes 5 (1,8%) medicados com trihexifenideno. O biperideno estava, ainda, prescrito em SOS a 30 (11,0%) doentes.

Quanto aos antedemenciais, 3 (1,1%) doentes tinham prescrito o donepezilo, 2 (0,7%) doentes a rivastigmina e outros 2 (0,7%) a memantina.

Relativamente aos agonistas opiáceos, 4 (1,5%) doentes tinham prescrito tramadol, 1 (0,4%) doente metadona e outro doente buprenorfina.

Finalmente, 113 (41,5%) tinham prescritos fármacos dirigidos a patologias orgânicas, dos quais de destacavam os antihipertensores (47 doentes, 17,3%), os antilipídicos (27 doentes, 10%) e os antidiabéticos orais (20 doentes, 7,4%).

3.5. Polifarmácia antipsicótica

Como vimos anteriormente, estavam prescritos antipsicóticos, de modo regular, a 238 doentes (87,5%). Nestes, a média de antipsicóticos prescritos era de $1,52 \pm 0,72$ por doente.

A média de antipsicóticos prescritos era tendencialmente superior ($t=1,98$; $p=0,050$) nos doentes do sexo masculino e naqueles com história de internamento prévio (tabela 9).

Os serviços com maior média de antipsicóticos prescritos, de modo regular, eram o CHLO, com $2,00 \pm 1,13$ antipsicóticos por doente, e o HF, com $1,76 \pm 0,71$, e aqueles com menor média eram o CHVNG/E, com $1,19 \pm 0,40$ e o CHLP, com $1,36 \pm 0,49$ ($kruskal-wallis=20,141$ $p=0,043$).

Por outro lado, os doentes que tinham prescrito um antipsicótico injetável de ação prolongada tinham, também, uma média de antipsicóticos prescritos significativamente superior (tabela 9).

Finalmente, os doentes com diagnóstico de “esquizofrenia ou outra psicose” e “perturbação afetiva bipolar”, tinham uma média de antipsicóticos prescritos significativamente superior à daqueles com “perturbação da personalidade” e “perturbação depressiva” (tabela 9).

Não se encontraram diferenças significativas na média de antipsicóticos prescritos nas restantes variáveis analisadas (estado civil, escolaridade, situação profissional, acompanhamento psiquiátrico prévio, referenciação ao internamento e compulsividade do internamento).

Como vimos anteriormente, 99 doentes tinham prescritos pelo menos 2 antipsicóticos em associação (36,4% da amostra, 41,6% dos medicados com antipsicótico). As associações mais frequentes eram entre um típico e um atípico, que se verificava em 65 doentes (27,3%), e entre 2 atípicos, em 33 doentes (13,9%). Em 9 doentes (3,8%) a associação envolvia a clozapina.

A prescrição combinada de antipsicóticos era significativamente superior nos doentes com internamento prévio e naqueles que tinham prescritos antipsicóticos *depot* (tabela 9).

No entanto, nesta amostra, não se encontrou qualquer outra associação significativa com as restantes variáveis sociodemográficas (idade, sexo, estado civil, escolaridade, *situação profissional*), serviços, compulsividade do internamento, acompanhamento psiquiátrico prévio, referenciação ao internamento e diagnóstico.

3.6. Sobredosagem antipsicótica

3.6.1. Excluindo antipsicóticos prescritos em SOS

Nos doentes medicados com antipsicóticos, de modo regular, a dosagem média de antipsicóticos prescritos por doente era de $61,8\% \pm 48,1\%$ do BNF, com um mínimo de 3% e um máximo de 271% (tabela 10).

Esta dosagem era significativamente superior nos doentes do sexo masculino, nos solteiros e nos estudantes (tabela 10).

Também era significativamente superior nos doentes com acompanhamento psiquiátrico prévio, naqueles com internamento prévio, nos doentes internados compulsivamente, naqueles que tinham prescritos pelo menos 2 antipsicóticos em associação e nos que tinham prescritos antipsicóticos *depot* (tabela 10).

Do mesmo modo, a dosagem média de antipsicóticos prescritos era significativamente superior nos doentes com “esquizofrenia ou outra psicose” e “perturbação afetiva bipolar” (Tabela 10).

Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas na dosagem média de antipsicóticos prescritos entre serviços, na escolaridade e na referenciação ao internamento.

Encontraram-se prescritas doses de antipsicóticos superiores às recomendadas em 33 doentes (13,9%), os quais eram significativamente mais novos ($40,7 \pm 14,2$ vs $49,0 \pm 16,3$ anos; $t = 2,762$, $p = 0,006$; tabela 11).

A utilização de doses de antipsicóticos superiores às recomendadas era mais frequente nos doentes do sexo masculino, nos desempregados, naqueles com internamento prévio, nos que estavam internados compulsivamente, naqueles em que estavam prescritos antipsicóticos em associação e nos que faziam antipsicótico *depot* (tabela 11).

Também era mais frequente nos doentes com diagnóstico de “esquizofrenia ou outra psicose” e “Perturbações mentais ou do comportamento secundárias ao uso de substâncias psicoativas” (tabela 11).

Não se encontraram diferenças significativas na utilização de doses superiores às recomendadas entre serviços, no estado civil, na escolaridade, no acompanhamento psiquiátrico prévio e na referenciação ao internamento.

3.6.2. Incluindo antipsicóticos prescritos em SOS

Se incluirmos as prescrições em SOS, a dosagem média de antipsicóticos prescritos sobe para 116,1%±88,8% (tabela 10), com um mínimo de 3% e um máximo de 509%.

Neste caso, as doses prescritas eram, também, superiores nos doentes do sexo masculino, nos solteiros, nos estudantes e desempregados, nos doentes internados compulsivamente, naqueles que tinham prescritas combinações de antipsicóticos e nos que faziam antipsicótico *depot* (tabela 10).

As doses também eram superiores naqueles com diagnóstico de “esquizofrenia ou outra psicose”, “Perturbações mentais ou do comportamento secundárias ao uso de substâncias psicoativas” e “perturbação afetiva bipolar” (tabela 10).

Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas na dosagem média de antipsicóticos prescritos por doente entre serviços, na escolaridade, nos antecedentes de internamento, de acompanhamento psiquiátrico prévio ao internamento e na referenciação ao internamento.

Incluindo as prescrições em SOS, encontravam-se prescritas doses de antipsicóticos superiores às recomendadas em 121 (49,2%) dos doentes (tabela 11), os quais eram, do mesmo modo, significativamente mais novos (43,4±15,3 vs 52,1±15,9 anos; $t=4,334$, $p=0,000$).

Incluindo as prescrições em SOS, a utilização de doses de antipsicóticos superiores às recomendadas era mais frequente nos doentes do sexo masculino, nos solteiros, nos estudantes, nos doentes internados compulsivamente, naqueles em que estavam prescritos antipsicóticos em associação e nos que faziam antipsicótico injetável de ação prolongada (tabela 11).

Também era mais frequente naqueles com diagnóstico de “Perturbações mentais ou do comportamento secundárias ao uso de substâncias psicoativas”, “esquizofrenia ou outra psicose” ou “Perturbação afetiva bipolar” (tabela 11).

Não se encontraram diferenças significativas na utilização de doses de antipsicóticos superiores às recomendadas entre serviços, na escolaridade, no acompanhamento psiquiátrico prévio, nos antecedentes de internamento e na referenciação ao internamento.

Tabela 9 – Polifarmácia antipsicótica

	Nº de antipsicóticos por doente		Doentes c/ antipsicóticos em associação	
	m±dp		n(%)	
Total	1,5±0,7		99 (41,6)	
		p (teste)		p (χ²)
Sexo				
Masculino	1,6±0,9	0,050 (t=1,98)	50 (41,3)	0,646 (0,211)
Feminino	1,4±0,5		49 (40,2)	
Internamento prévio				
Sim	1,6±0,8	0,004 (Mann Whitney U=5307,000)	69 (48,6)	0,012 (6,308)
Não	1,3±0,6		29 (31,2)	
Antipsicótico depot				
Sim	2,0±0,9	0,000 (t=-6,5)	42 (70,0)	0,000 (25,101)
Não	1,4±0,6		57 (32,0)	
Diagnóstico CID - 10				
Esquizofrenia ou outra psicose	1,7±0,8	0,038 (kruskal-wallis=13,329)	53 (47,7)	0,057 (12,241)
P. depressiva	1,3±0,5		9 (23,7)	
P. afetiva bipolar	1,6±0,7		17 (51,5)	
P. personalidade	1,2±0,4		3 (23,1)	
Demência	1,6±0,6		8 (53,3)	
P. 2ª substâncias psicoativas	1,4±0,5		6 (37,5)	
Outro diagnóstico	1,2±0,5		3 (25,0)	

Tabela 10 – Dosagem média de antipsicótico por doente

	Excluindo SOS (%BNF±dp)	Teste	p	Incluindo SOS (%BNF±dp)	Teste	p
Total	61,8±48,1			116,1±88,8		
Sexo						
Masculino	73,0±52,4	Mann Whitney U	0,000	141,6± 91,6	Mann Whitney U	0,000
Feminino	51,2±41,1	5127,500		91,8±79,0	4831,500	
Estado Civil						
Solteiro	76,2±48,9			145,3±90,3		
Casado/União de facto	45,9±36,4	Kruskal- wallis	0,000	88,6±74,8	Kruskal- wallis	0,000
Divorciados	62,1±43,6	31,627		96,7±66,9	33,775	
Viúvo	24,7±22,0			48,3±44,7		
Situação profissional						
Estudante	86,9±39,9			150,0±71,8		
Empregado	39,5±31,1	Kruskal- wallis	0,000	84,7±65,8	Kruskal- wallis	0,011
Desempregado	73,5±50,8	19,951		133,9±98,1	11,114	
Reformado	55,9±40,4			104,7±72,6		
Acompanhamento psiquiátrico prévio						
Sim	63,7±45,2	Mann Whitney U	0,026	120,1±91,3	Mann Whitney U	0,163
Não	52,6±48,1	5075,000		97,9±75,6	5015,500	
Internamento prévio						
Sim	69,2±47,7	Mann Whitney U	0,000	123,7±95,2	Mann Whitney U	0,201
Não	50,0±40,6	4819,500		105,0±77,6	6321,000	
Internamento compulsivo						
Sim	81,8±54,6	Mann Whitney U	0,000	162,1±87,4	Mann Whitney U	0,000
Não	55,1±40,8	6718,500		102,4±84,8	7730,000	
Antipsicóticos em associação						
Sim	85,9±53,8	Mann Whitney U	0,000	153,6±101,5	Mann Whitney U	0,000
Não	47,0±32,8	10166,500		90,0±69,8	9652,500	
Antipsicóticos depot						
Sim	95,1±53,8	Mann Whitney U	0,000	167,2±96,4	t	0,000
Não	50,6±40,0	8148,000		99,6±79,7	-5,4	
Diagnóstico CID-10						
Esquizofrenia ou outra psicose	77,8±49,8			153,9±93,3		
P. depressiva	30,1±24,3			43,2±29,1		
P. afetiva bipolar	68,3±38,3	Kruskal- wallis	0,000	116,4±72,9	Kruskal- wallis	0,000
P. personalidade	36,1±16,1	69,313		62,8±57,3	76,808	
Demência	26,0±23,3			76,3±59,7		
P. 2ª substâncias psicoativas	62,9±46,0			149,6±83,6		
Outro diagnóstico	45,9±35,7			73,2±77,0		

Tabela 11 – Sobredosagem antipsicótica por percentagem de doentes

	Excluindo SOS (% de doentes)	χ^2	p	Incluindo SOS (% de doentes)	χ^2	p
Total	13,9			49,2		
Sexo						
Masculino	19,8	5,797	0,016	63,3	17,670	0,000
Feminino	8,2			35,7		
Estado Civil						
Solteiro	17,3	5,308	0,151	64,7	20,113	0,000
Casado/União de facto	8,8			37,1		
Divorciados	8,9			41,3		
Viúvo	0,0			16,7		
Situação profissional						
Estudante	5,1	8,063	0,045	75,0	7,910	0,048
Empregado	5,1			34,9		
Desempregado	20,2			57,4		
Reformado	9,1			44,9		
Internamento prévio						
Sim	19,7	8,425	0,004	49,7	0,074	0,785
Não	5,4			47,9		
Internamento compulsivo						
Sim	28,1	10,903	0,001	79,3	25,347	0,000
Não	9,5			40,3		
Antipsicóticos em associação						
Sim	27,3	23,627	0,000	64,6	14,378	0,000
Não	4,3			38,8		
Antipsicótico depot						
Sim	33,3	23,325	0,000	73,3	17,256	0,000
Não	7,3			41,4		
Diagnóstico CID-10						
Esquizofrenia ou outra psicose	25,2	24,633	0,000	70,5	77,262	0,000
P. depressiva	0,0			0,0		
P. afetiva bipolar	6,1			52,8		
P. personalidade	0,0			21,4		
Demência	0,0			26,7		
P. 2ª substâncias psicoativas	12,5			81,2		
Outro diagnóstico	8,3			15,4		

4. Discussão

Foi possível coligir dados relativos a todos os doentes internados em cada serviço, o que, para além de minimizar vieses de seleção, proporcionou uma amostra de 272 doentes, que consideramos suficiente para aferir um padrão de prescrição de psicofármacos nas Unidades de Internamento Agudo de Serviços de Psiquiatria incluídas no estudo.

Nesta amostra havia um ligeiro predomínio de doentes do sexo feminino (53,7%), ao contrário da tendência observada em estudos semelhantes na Europa Ocidental (Bowers e colaboradores em 2004) e na Europa de Leste (Jordanova e colaboradores em 2011). Por outro lado, verificou-se que os doentes tinham uma idade média de $47,9 \pm 16,1$ anos, superior às dos doentes incluídos nos referidos estudos (39 e 45,8 anos, respetivamente).

Não se encontraram diferenças significativas entre serviços na generalidade das variáveis sociodemográficas, no acompanhamento psiquiátrico prévio, nos antecedentes de internamento e na compulsividade do internamento. No entanto, verificaram-se diferenças no número de doentes internados, na duração do internamento e nos diagnósticos que fazem transparecer alguma diversidade no que diz respeito a características clínicas dos doentes, cuidados prestados e organização dos diferentes serviços, o que impõe algumas limitações à análise comparativa entre eles.

Relativamente ao diagnóstico principal, predominavam no presente estudo os doentes com “Esquizofrenia e outras psicoses” (41,5%), “Perturbação Depressiva” (19,1%) e “Perturbação Afetiva Bipolar” (13,2%).

Estes resultados são semelhantes aos verificados no estudo da Europa Ocidental (Bowers et al., 2004) e no estudo da Europa de Leste (Jordanova et al., 2011), tornando mais fiável a comparação com os dados obtidos nestes estudos. No primeiro o diagnóstico mais frequente era o de “esquizofrenia” (39,7 a 77,0%) seguido pelas perturbações de humor (10,8 a 34,9%) e no segundo predominava o diagnóstico de psicose (44,3%), seguido por “outras doenças mentais” (22,4%) e “depressão” (22,1%).

4.1. Padrão de Prescrição de Psicofármacos

Apenas 1,1% dos doentes não tinha qualquer psicofármaco prescrito, valor abaixo dos encontrados nos estudos da Europa Ocidental (5%) (Bowers et al., 2004) e da Europa de Leste (17,2%) (Jordanova et al., 2011) (tabela 12).

A percentagem de doentes em monoterapia (4,8%) era, também, inferior à encontrada no estudo da Europa de Leste (6,8%) (tabela 12) e num estudo austríaco (8 a 22%), de Rittmannsberger e colaboradores em 1999. Da amostra total, 94,1% dos doentes estavam medicados com 2 ou mais psicofármacos concomitantemente, na linha dos 92,3% encontrados num estudo nigeriano, publicado por Agbonile e Famuyiwa em 2009.

Mais de 2/3 dos doentes da nossa amostra (68,7%) tinham prescritos pelo menos 3 psicofármacos em simultâneo, valor muito superior ao encontrado nos estudos da Europa de Leste (42,1%) e da Áustria (cerca de ¼) (Rittmannsberger et al., 1999).

Deste modo, apesar da monoterapia ser recomendada no tratamento da generalidade das doenças psiquiátricas, só uma pequena minoria dos doentes recebia apenas um psicofármaco, com a larga maioria a receber mais do que 3 psicofármacos concomitantemente. Parece-nos que esta situação poderá refletir o acesso limitado a outras formas de tratamento nos serviços de internamento, nomeadamente psicoterapia e terapia ocupacional.

A média de psicofármacos prescritos por doente ($3,2\pm 1,3$, com mediana de 3) também se revelou superior às encontradas nos estudos da Europa Ocidental (média de $2,6\pm 1,4$ nos homens, $2,3\pm 1,4$ nas mulheres, com mediana de 2), da Europa de Leste ($2,8\pm 0,9$), da Áustria (2,2 a 3,3) e do Reino Unido (1,7 a 2,5), este último publicado por Hodgson e colaboradores em 2008. No entanto, era semelhante à média encontrada em Espanha (3,2), no mesmo estudo da Europa Ocidental.

Por outro lado, na nossa amostra, a média de psicofármacos prescritos por doente foi superior nas doentes do sexo feminino, na linha do encontrado anteriormente por Bowers (2004) e Linden e respetivos colaboradores (1998). Foi, também, superior nos doentes com acompanhamento psiquiátrico e internamentos prévios, o que pode estar relacionado com uma maior gravidade da doença nestes casos, tal como defenderam estes últimos autores.

Ainda que com algumas diferenças significativas, encontrou-se uma prevalência elevada de polifarmácia em todos os serviços (mínimo de $2,3\pm 0,9$ e máximo de $3,9\pm 1,8$) e em todos os grupos de diagnóstico, permitindo colocar a hipótese de estarem a ser prescritos fármacos pelo seu efeito sedativo, na tentativa preventiva de controlar alterações do comportamento.

O elevado número de psicofármacos prescritos nas perturbações afetivas ($3,7\pm 1,3$ na perturbação bipolar e $3,6\pm 1,5$ na perturbação depressiva) foi um resultado inesperado. Ainda que exista na literatura algum suporte para a polifarmácia no tratamento da depressão refratária ou psicótica e da perturbação afetiva bipolar (Rothschild et al., 2004; Wijkstra et al., 2006; Anderson, 2008; Goodwin et al., 2008), parece-nos que, neste caso, a polifarmácia pode estar relacionada com a gravidade da sintomatologia, problemas comportamentais ou comorbilidades associadas.

Nas perturbações da personalidade, o número de psicofármacos prescritos era também elevado ($3,5\pm 1,4$), o que pode refletir alguma incerteza no diagnóstico e, também, dificuldades acrescidas no manejo do comportamento dos doentes com este diagnóstico.

4.1.1. Antipsicóticos

Estavam prescritos antipsicóticos de modo regular a 87,5% dos doentes, valor superior ao encontrado no estudo da Europa Ocidental (78%) (Bowers et al., 2004) (tabela 12).

Tal como seria de esperar, quase todos os doentes com diagnóstico de “Esquizofrenia ou outra psicose” (98,2%) tinham prescritos antipsicóticos, em número superior ao encontrado no estudo da Europa de Leste (93,1%) (Jordanova et al., 2011).

A percentagem de doentes com “perturbação afetiva bipolar” medicados com antipsicóticos também era elevada (91,7%) e superior à encontrada neste último estudo (75%) (Jordanova et al., 2011).

Nos doentes com outros diagnósticos, as percentagens daqueles medicados com antipsicóticos eram também elevadas, o que nos alerta para a prescrição *off-label*.

Já em 2006 Hodgson e Belgamwar tinham alertado a comunidade científica para esta questão após encontrarem altas taxas de prescrição de antipsicóticos *off-label* numa região do Reino Unido, considerando que, esta prescrição tem um grande impacto económico. Em Portugal esta pode ser também uma das causas para os aumentos detetados pelo Infarmed na utilização dos psicofármacos e na respetiva despesa entre 2000 e 2009, na ordem dos 52 e 119%, respetivamente.

Por outro lado, ainda que a prescrição *off-label* possa ser clinicamente justificável nalgumas situações, noutras pode ser prejudicial, como demonstrado pelo aparente aumento da taxa de eventos cerebrovasculares com a utilização de antipsicóticos no tratamento das alterações do comportamento na demência (Sacchetti, Turrina e Valsecchi, 2010).

No presente estudo verificou-se, também, a prescrição preferencial de antipsicóticos orais atípicos, sobretudo da risperidona, da quetiapina e da olanzapina, em detrimento dos típicos, dos quais o haloperidol e a ciamemazina foram os mais utilizados. Esta preferência poderá estar relacionada, para além de aspetos clínicos, com a disponibilidade crescente dos genéricos de antipsicóticos atípicos, que resulta numa diminuição substancial da diferença de preços entre as duas classes de fármacos.

Este resultado confirma a tendência verificada nos estudos da Europa Ocidental (exceção de Inglaterra, Espanha, Itália) e da Áustria (Rittmannsberger et al., 1999), mas vai no sentido oposto ao verificado nos da Europa de Leste e da Nigéria (Agbonile e Famuyiwa, 2009), o que é representativo da falta de consenso na escolha entre antipsicóticos típicos e atípicos.

Por outro lado, os antipsicóticos injetáveis de ação prolongada estavam prescritos a 22,1% dos doentes, valor inferior ao encontrado num estudo britânico de 1999 (Tyson, Mortimer e Wheeler), na ordem dos 30%, mas superior ao encontrado no estudo da Europa de Leste, onde 15,4% dos doentes psicose tinham prescritos antipsicóticos nessa formulação.

Ao contrário do sucedido nas formulações orais, no presente estudo predominavam os antipsicóticos típicos (69,3%), o que nos parece ser indicador de boa prática, tendo em conta a diferença de preços entre a generalidade dos antipsicóticos injetáveis de ação prolongada típicos e a risperidona injetável de ação prolongada (único atípico disponível nesta formulação em Portugal), não justificada por diferenças clínicas significativas.

Mais de metade dos doentes tinham prescritos antipsicóticos em SOS, o que contraria as indicações normativas. Vários autores mostraram já que esta prática contribui substancialmente para a polifarmácia e sobredosagem antipsicótica (Yorston e Pinney, 2000; Sohler et al., 2003; Kawai et al., 2006; Taylor, Paton e Kapur, 2009).

4.1.2. Benzodiazepinas

Estavam prescritas benzodiazepinas, de modo regular, a 81,2% dos doentes. Esta percentagem é superior à encontrada nos estudos da Europa Ocidental (68,5%) (Bowers et al., 2004) e da Nova Zelândia (61,6%) (Wheeler et al., 2007), mas sobreponível à encontrada nos da Europa de Leste (75,1%) (Jordanova et al., 2011) e da Irlanda (75%) (Hallahan, Murray e McDonald, 2009) (tabela 12).

O lorazepam foi a benzodiazepina mais utilizada (43,7% dos doentes), à semelhança do encontrado em estudos no Reino Unido (Choke, Perumal e Howlett, 2007) e no da Nova Zelândia (Wheeler et al., 2007). O diazepam, preferencialmente utilizado no estudo da Europa Ocidental, foi a segunda benzodiazepina mais prescrita (15,1%).

As prescrições de benzodiazepinas em SOS eram também frequentes, à semelhança do verificado nos estudos da Irlanda e da Nova Zelândia e uma parte substancial dos doentes tinha prescrita prometazina em SOS, o que está de acordo com as indicações normativas portuguesas, que defendem a administração destes fármacos como sedativos em SOS.

O elevado número de doentes medicados com benzodiazepinas poderá estar relacionado com uma tendência acrescida de prescrição destes fármacos por parte dos médicos em geral e dos psiquiatras em particular e/ou com a tolerância da sociedade portuguesa em geral para com a utilização/abuso dos mesmos, fator apontado por Bowers e colaboradores (2004) como justificação para a prescrição elevada destes fármacos em países como a Bélgica ou a Finlândia.

4.1.3. Antidepressivos

O facto da mirtazapina e da trazodona serem os antidepressivos mais utilizados na nossa amostra foi outro resultado surpreendente. Tal facto pode estar relacionado com a sua utilização como regularizadores do sono e/ou potenciadores da terapêutica com SSRIs, até porque estes são os antidepressivos mais prescritos nos doentes com Perturbação Depressiva, tal como é aconselhado na generalidade das *guidelines* e na linha do encontrado no estudo da Europa de Leste (Jordanova et al., 2011). Curiosamente, no estudo da Europa Ocidental (Bowers et al., 2004) a venlafaxina era o antidepressivo mais prescrito, aspeto que não mereceu qualquer comentário por parte dos autores.

A elevada percentagem de doentes com “perturbação depressiva” medicados com antidepressivos estava na linha do encontrado no estudo da Europa de Leste, mas a percentagem de doentes com prescrição combinada de antidepressivos era superior (44,2% vs. 19,0%). O estudo da Europa Ocidental não disponibilizou dados relativos a este aspeto.

4.1.4. Estabilizadores de humor

A percentagem de doentes medicados com estabilizadores de humor está de acordo com a encontrada no estudo da Europa de Leste (Jordanova et al., 2011). O valproato de sódio foi o fármaco mais prescrito desta classe, ao contrário do encontrado na Europa Ocidental (Bowers et al., 2004), onde predominava o lítio, resultado surpreendente até para os autores

do estudo, tendo em conta a tendência de redução da sua utilização em diferentes países. O lítio foi o segundo estabilizador de humor mais prescrito no nosso estudo.

4.1.5. Anticolinérgicos

Uma percentagem significativa de doentes estava medicada com anticolinérgicos (12,5% em modo regular, 11,0% em SOS) o que, de acordo com Xiang e colaboradores (2007), poderá estar relacionado com a utilização de doses altas e prescrição combinada de antipsicóticos. Apesar de tudo, a utilização destes fármacos é inferior à verificada no estudo da Europa de Leste (1/3 dos doentes) (Jordanova et al., 2011), que provavelmente estava relacionada com a prescrição mais frequente de antipsicóticos típicos. No nosso estudo, o biperideno foi o psicofármaco mais prescrito desta classe, à semelhança do verificado no estudo da Europa Ocidental (Bowers et al., 2004).

4.2. Polifarmácia antipsicótica

Constatou-se uma elevada prevalência de prescrição concomitante de 2 ou mais antipsicóticos (36,4% dos doentes da amostra e 41,6% dos doentes medicados com antipsicóticos), padrão transversal a todos os serviços. Estes valores revelaram-se superiores aos encontrados em estudos anteriores na West Midlands (3 a 28%) (Hodgson et al., 2008), em Hong-Kong (21,2%) (Hung e Cheung, 2008) e na Nigéria (7%) (Adesola, 2013), mas inferiores aos verificados no Reino Unido (48%) (Harrington et al., 2002) (tabela 12).

Se nos focarmos nos doentes com “Esquizofrenia ou outra psicose”, a percentagem de doentes medicados com mais do que um antipsicótico em associação era ainda mais elevada (47,7%), semelhante à encontrada no estudo asiático (45,7% dos doentes com esquizofrenia), mas superior à encontrada no da Europa de Leste (23,9% dos doentes com diagnóstico de psicose) (Jordanova et al., 2011) (tabela 12).

A percentagem de doentes que tinham prescrito mais do que um antipsicótico em associação era ainda mais elevada nos doentes com “Perturbação Afetiva Bipolar”. O mesmo padrão foi evidenciado para os doentes com “Demência”, o que nos parece ser indicador de má prática e merecer especial atenção, uma vez que a utilização de antipsicóticos nestes doentes deve ser bem ponderada, mesmo em monoterapia.

O uso combinado de fármacos desta classe foi mais frequente nos doentes com internamento prévio e naqueles que tinham prescrito um antipsicótico injetável de ação prolongada. Estes tinham também uma média de antipsicóticos prescritos por doente elevada, tal como aqueles doentes com diagnóstico de “esquizofrenia ou outra psicose” ou “perturbação afetiva bipolar”.

Estes resultados estão de acordo com os encontrados na literatura, que associam a polifarmácia antipsicótica ao sexo masculino, à duração e gravidade da doença e ao diagnóstico de esquizofrenia. A idade tinha sido, também, apontada como fator associado à polifarmácia por outros autores, o que não se verificou no nosso estudo (Lelliott et al., 2002; Paton et al., 2002).

3.1 Sobredosagem antipsicótica

A percentagem de doentes que tinham prescritas doses de antipsicóticos superiores às recomendadas era também significativa (13,9% excluindo e 44,1% incluindo prescrições em SOS), transversal a todos os serviços (sem evidência de diferenças estatisticamente significativas), superior à encontrada nos estudos do Reino Unido (10% excluindo e 20% incluindo prescrições em SOS) (Harrington et al., 2002) e Hong-Kong (9,2%) (Hung e Cheung, 2008).

Esta percentagem elevava-se substancialmente ao incluirmos as prescrições em SOS, situação em que a dose média de antipsicóticos prescritos por doente ascendia de 61,8%±48,1% para 115,1%±89,6% do BNF. Este resultado é preocupante e leva-nos a pensar, tal como outros autores, que estes psicofármacos são muitas vezes utilizados não pelo seu efeito terapêutico específico mas para prevenir ou conter alterações do comportamento.

Esta situação, conjugada com o facto da prescrição em SOS se verificar em mais de metade dos doentes, torna-se um problema a merecer atenção acrescida, tal como defendem Chakrabarti et al (2007). Estes autores não encontraram evidências que suportem as prescrições em SOS e defendem que estas devem ser evitadas visto que, em muitos casos, a equipa de enfermagem não reúne competências para avaliar a adequação ou a segurança de doses extra.

Verificou-se ainda que os doentes medicados com doses de antipsicóticos superiores às recomendadas eram significativamente mais novos e que esta sobredosagem era mais frequente nos doentes do sexo masculino.

Tal como verificado em estudos anteriores (Harrington et al., 2002; Paton et al., 2008), a sobredosagem antipsicótica foi superior nos doentes que tinham prescritos antipsicóticos injetáveis de ação prolongada e naqueles com polifarmácia antipsicótica, o que suporta a hipótese, levantada por Tyson e colaboradores (1999), dos clínicos perderem a noção da dose total de antipsicóticos ao prescreverem mais do que um antipsicótico.

Tabela 12 – Padrão de prescrição de em Unidades de Internamento Agudo de Psiquiatria

	Reino Unido (Harrington et al., 2002;) n=3131	Europa Ocidental (Bowers et al., 2004;) n=613	Hong-Kong (Hung e Cheung, 2008) n=1129	Europa de Leste (Jordanova et al., 2011) n=1304	Portugal n=272
Doentes s/ psicofármacos	?	5%	?	17,2%	1,1%
Doentes em monoterapia	?	?	?	6,8%	4,8%
Média de psicofármacos por doente	?	2,6±1,4	?	2,8±0,9	3,2±1,3
Doentes c/ benzodiazepinas em modo regular	?	68,5%	?	75,1%	81,2%
Doentes medicados c/ antipsicóticos	?	78%	?	?	87,5%
Doentes em polifarmácia antipsicótica	48%	?	21,2%	?	41,6%
Doentes c/ psicose em polifarmácia antipsicótica	?	?	?	23,9%	47,7%
Doentes em sobredosagem antipsicótica	10%	?	9,2%	?	13,9%

? = desconhecido

A sobredosagem antipsicótica era, também, mais frequente nos doentes internados compulsivamente, naqueles com internamento prévio e nos doentes com diagnóstico de

“esquizofrenia ou outra psicose”, à semelhança do encontrado na auditoria a um hospital psiquiátrico nigeriano, publicada em 2013 por Adesola e colaboradores, que identificaram a polifarmácia, a história de internamento prévio e o diagnóstico como preditores da prescrição de antipsicóticos em sobredosagem. Estes resultados levam-nos a sugerir um cuidado especial na prescrição de antipsicóticos nestes grupos de doentes.

5. Investigação Futura

Os resultados do presente estudo permitem-nos estabelecer um padrão de prescrição e determinar o peso da polifarmácia e da sobredosagem antipsicótica nas Unidades de Internamento Agudo de Serviços de Psiquiatria em Portugal. No entanto, não nos permitem perceber se a polifarmácia ou a sobredosagem estavam relacionadas com a complexidade e gravidade dos casos ou com diferenças na resposta dos doentes aos psicofármacos, como sugerido por outros autores (De las Cuevas et al., 2002 e 2004). Sugerimos por isso a necessidade de desenvolver linhas de investigação nestes campos para se poder apurar outros fatores que podem ser determinantes na prescrição.

Também não foram coligidos dados acerca das características do médico prescritor e dos serviços (condições físicas, objetivos, constituição da equipa técnica e relação desta com o número de doentes) que podem influenciar a prescrição e merecem ser estudadas.

Do mesmo modo, não se estudou a duração das prescrições farmacológicas, se a polifarmácia e/ou as sobredosagens resultavam num aumento dos efeitos adversos e o impacto das prescrições *off-label*, temas a abordar em estudos futuros.

6. Limitações do estudo

Os Serviços de Psiquiatria incluídos no estudo foram escolhidos por conveniência, de acordo com a acessibilidade e a proximidade aos investigadores, pelo que a amostra pode não ser representativa do padrão de prescrição de todas as Unidades de Internamento Agudo existentes em Portugal.

Os dados utilizados no estudo foram os registados de forma rotineira nos Serviços de Psiquiatria, o que nos leva a considerar a existência de possíveis falhas no preenchimento dos referidos registos. Dados incompletos e registos mal efetuados são alguns dos obstáculos que podem diminuir o valor dos dados analisados e limitar, de certo modo, a extrapolação dos resultados.

A amostra é transversal pelo que não podemos inferir acerca do padrão de prescrição longitudinal. Por outro lado, alguns dos doentes com mais do que um antipsicótico prescrito podem estar em processo de mudança terapêutica, o que não foi possível confirmar.

O desenho naturalístico do estudo confere-lhe algumas limitações, no entanto, pode refletir de forma mais adequada a realidade da prescrição.

CONCLUSÕES

Os resultados apresentados permitem-nos estabelecer várias conclusões acerca do Padrão de Prescrição de Psicofármacos em Unidades de Internamento Agudo de Serviços de Psiquiatria em Portugal, que podem ser indicadoras de práticas de prescrição divergentes das recomendadas pela generalidade dos guias de prescrição, com implicações clínicas e económicas:

- A polifarmácia psiquiátrica é utilizada na grande maioria dos doentes, independentemente do diagnóstico;
- A grande maioria dos doentes tem benzodiazepinas prescritas de modo regular;
- A percentagem de doentes com prescrição combinada de pelo menos 2 antidepressivos é elevada;
- A grande maioria dos doentes, independentemente do diagnóstico, tem antipsicóticos prescritos de modo regular;
- Mais de metade dos doentes tem antipsicóticos prescritos em SOS;
- As prevalências de polifarmácia e sobredosagem antipsicóticas são elevadas.

Ainda que este padrão esteja na linha dos encontrados na generalidade da literatura internacional, a proporção de tais práticas no presente estudo parece ter uma dimensão ainda maior, com custos económicos diretos (consumo de medicamentos) e indiretos (prejuízo no estado de saúde dos doentes, utilização dos serviços, incapacidade e mortalidade precoces) acrescidos. Esta situação pode dever-se a discrepâncias na organização dos serviços e nas políticas governamentais, como sugerido anteriormente.

RECOMENDAÇÕES FINAIS

Face a estes resultados parece imperativo otimizar a prescrição de psicofármacos em Portugal. Para tal será necessário proceder à implementação adequada das normas de “Utilização Clínica de Antipsicóticos”, “Prescrição de Antidepressivos”, “Abordagem Terapêutica da Ansiedade e Insónia” e “Abordagem Terapêutica das Alterações Cognitivas”, recentemente publicadas pela Direção-Geral de Saúde.

Tendo em conta o peso que a polifarmácia e a sobredosagem antipsicótica parecem ter nas Unidades de Internamento Agudo de Psiquiatria em Portugal, com riscos clínicos bem demonstrados na literatura internacional, torna-se importante implementar programas dirigidos especificamente à prescrição destes psicofármacos no sentido de minimizar estas práticas. Os programas a implementar deverão incluir a criação de guias e algoritmos de prescrição e a implementação de programas de formação, que têm sido sugeridos pela literatura, ainda que a sua eficácia seja variável (Grimshaw e Russell, 1993; Lehman e Steinwachs, 1998; Covell, et al. 2002).

Os dados deste estudo, o primeiro nesta área em Portugal, podem ser utilizados para posteriores monitorizações do padrão de prescrição de psicofármacos nos serviços de saúde em geral e nos de psiquiatria em particular, que devem ser realizadas, de forma rotineira e periódica, como previsto no Plano Nacional de Saúde Mental 2007-2016, no sentido de melhorar a qualidade dos serviços prestados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adams CE et al. (2001) Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *British Journal of Psychiatry*, 179:290–299.
- Adesola A, Anozie I, Erohubie P, James B (2013) Prevalence and Correlates of "High Dose" Antipsychotic Prescribing: Findings from a Hospital Audit. *Annals of Medical and Health Sciences Research*, 3:62-6.
- Agbonile I & Famuyiwa O (2009) Psychotropic drug prescribing in a Nigerian psychiatric hospital. *International Psychiatry*, 6 (4): 96-98.
- American Psychiatric Association (2010) Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder. 3rd ed. Arlington.
- Anderson I (2008) Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2000 British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology*, 22:343-96.
- Aubree J, Lader M (1980) High and very high dosage antipsychotics: a critical review. *Journal of Clinical Psychiatry*, 41, 341-350.
- Balon R, Mufti R, Arfken CL (1999) A survey of prescribing practices for monoamine oxidase inhibitors. *Psychiatric Services*, 50:945–997.
- Baker JA et al. (2008) The impact of a good practice manual on professional practice associated with psychotropic PRN in acute mental health wards: an exploratory study. *International Journal of Nursing Studies*, 45:1403–1410.
- Barbui C et al. (2009) Does the addition of a second antipsychotic drug improve clozapine treatment? *Schizophrenia Bulletin*, 35: 458–468.
- Barbui C & Tansella M (2005) Psychotropic drug epidemiology: the road travelled, the road ahead. *International Review of Psychiatry*, 17, 143–145.
- Beelen A et al. (2001) Asymptomatic QTc prolongation associated with quetiapine fumarate overdose in a patient being treated with risperidone. *Human & Experimental Toxicology*, 20:215–219.
- Bowers L, Callaghan P, Clark N, Evers C (2004) Comparisons of psychotropic drug prescribing patterns in acute psychiatric wards across Europe. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 60: 29–35 DOI 10.1007/s00228-003-0719-7.
- Broekema W, de Groot I & Van Harten P (2007) Simultaneous prescribing of atypical antipsychotics, conventional antipsychotics and anticholinergics – a European study. *Pharmacy World and Science*, 29, 126–130.
- Canales P, Olsen J, Miller, A, et al (1999) Role of antipsychotic polypharmacotherapy in the treatment of schizophrenia. *CNS Drugs*, 12, 179-188.
- Carnahan RM et al. (2006) Increased risk of extrapyramidal side-effect treatment associated with atypical antipsychotic polytherapy. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 113:135–141.
- Centorrino F, Goren J, Hennen J, Salvatore P, Kelleher J, Baldessarini R (2004) Multiple versus single antipsychotic agents for hospitalized psychiatric patients: case-control study of risks versus benefits. *American Journal of Psychiatry*, 161:700–6.

- Chakrabarti A, Whicher E, Morrison M, et al. (2007) As required medication regimens for seriously mentally ill people in hospital. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (3), CD003441.
- Chan J et al. (2007) Combination therapy with non-clozapine atypical antipsychotic medication: a review of current evidence. *Journal of Psychopharmacology*, 21:657–664.
- Choke A, Perumal M & Howlett M. (2007) Lorazepam prescription and monitoring in acute adult psychiatric wards. *Psychiatric Bulletin*, 31, 300-303.
- Cookson, J. C., Taylor, J. & Katona, D. (2002) Extra-pyramidal side-effects. In *Use of Drugs in Psychiatry: The Evidence from Psychopharmacology* (5th Ed), pp. 184–198. Gaskell.
- Correll CU et al. (2009) Antipsychotic combinations vs monotherapy in schizophrenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Schizophrenia Bulletin*, 35:443–457.
- Covell N, Jackson C, Evans A, et al. (2002) Antipsychotic prescribing practice in Connecticut's public mental health system: rates of changing medications and prescribing styles. *Schizophrenia Bulletin*, 28,17-29.
- Davis JM et al (2004) Dose response and dose equivalence of antipsychotics. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 24:192–208.
- De las Cuevas C, Sanz E (2004) Do therapeutic indications of antidepressants change from one year to another? *Pharmacoepidemiol Drug Safety*, 13(5):309-314.
- De las Cuevas C, Sanz E (2004) Polypharmacy in psychiatric practice in the Canary Islands. *BMC Psychiatry*, 4:18.
- De las Cuevas C, Sanz E, De la Fuente J (2002) Variations in Antidepressant Prescribing Practice. ¿Clinical Need or Market Influences? *Pharmacoepidemiol Drug Safety*, 11:515-522.
- Direção-Geral de Saúde (2011) Norma nº 024/2011 - Utilização Clínica de Antipsicóticos.
- Direção-Geral de Saúde (2011) Norma nº 041/2011 - Prescrição de Antidepressivos.
- Direção-Geral de Saúde (2011) Norma nº 053/2011 - Abordagem Terapêutica das Alterações Cognitivas
- Direção-Geral de Saúde (2011) Norma nº 055/2011 - Abordagem Terapêutica da Ansiedade e Insónia.
- Divac N, Jasovic-Gasic M, Samardzic R, Lackovic M, Prostran M (2007) Antipsychotic polypharmacy at the University Psychiatric Hospital in Serbia. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*, 16:1250–1.
- Dome P et al. (2007) Paralytic ileus associated with combined atypical antipsychotic therapy. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 31:557–560.
- Edwards S & Kumar V (1984) A survey of prescribing of psychotropic drugs in a Birmingham psychiatric hospital. *British Journal of Psychiatry*, 145, 502–507.
- Ezewuzie N et al. (2006) Establishing a dose–response relationship for oral risperidone in relapsed schizophrenia. *Journal of Psychopharmacology*, 20:86–90.
- Falcão I, Monsanto A, Nunes B, Marau J, Falcão J (2007) Prescrição de psicofármacos em Medicina Geral e Familiar: um estudo na Rede Médicos-Sentinela. *Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar*, 23:17-30.

- Famuyiwa OO (1996) Intra-city differences in psychotropic drug use: a Nigerian scene. *Journal of The Royal Society for The Promotion of Health*, 116:299–303.
- Foster K, Meltzer H, Gill B, Hinds K (2003) The circumstances of adults with a psychotic disorder. *International Review of Psychiatry*, 15:84–90.
- Friend DG (1959) Polypharmacy: multiple-ingredient and shotgun prescriptions. *New England Journal of Medicine*, 260(20):1015-8.
- Furtado C, Ribeirinho M, Gaspar M (2010) Análise da Evolução da Utilização de Psicofármacos em Portugal Continental entre 2000 e 2009. *Infarmed*.
- Galletly C (1999) Prescribing of psychotropic drugs in an acute inpatient unit. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 33:281–282.
- Galletly C, Tsourtis G (1997) Anti-psychotic drug doses and adjunctive drugs in the outpatient treatment of schizophrenia. *Annals of Clinical Psychiatry*, 9:77–80.
- Gleason P, Schulz R, Smith N, Newsom J, Krobath P, Krobath F, Psaty B (1998) Correlates and prevalence of benzodiazepine use in community-dwelling elderly. *Journal of General Internal Medicine*, 13:243–250.
- Goodwin G et al. (2009) Advantages and disadvantages of combination treatment with antipsychotics ECNP Consensus Meeting, Nice. *European Neuropsychopharmacology* 19, 520–532.
- Grimshaw J & Russell I (1993) Effect of clinical guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. *Lancet*, 342,1317-1322.
- Hallahan B, Murray I, McDonald C (2009) Benzodiazepine and hypnotic prescribing in an acute adult psychiatric in-patient unit. *Psychiatric Bulletin*, 33:12–4.
- Harrington M, Lelliott P, Paton C, et al (2002) The results of a multi-centre audit of the prescribing of antipsychotic drugs for in-patients in the UK. *Psychiatric Bulletin*, 26:414-8.
- Harrington M, Lelliott P, Paton C, et al (2002) Variation between services in polypharmacy and combined high dose of antipsychotic drugs prescribed for in-patients. *Psychiatric Bulletin*, 26:418-42.
- Harris CM, Heywood PL, Clayden AD (1990) *The Analysis of Prescribing in General Practice: A Guide to Audit and Research* HSMO. London.
- Haw C & Stubbs J (2003) Combined antipsychotics for ‘difficult-to-manage’ and forensic patients with schizophrenia: reasons for prescribing and perceived benefits. *Psychiatric Bulletin*, 27: 449-52.
- Hedges DW et al. (2002) New-onset seizure associated with quetiapine and olanzapine. *Annals of Pharmacotherapy*, 36:437–439.
- Hemminki E (1977) Polypharmacy among psychiatric patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 56, 347-56.
- Herxheimer A (1976) Ignorance: educating doctors to use drugs well. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 3, 111.
- Hirsch SR et al. (1994) Clinical use of high-dose neuroleptics. *British Journal of Psychiatry*, 164:94–96.
- Hodgson R & Belgamwar R (2006) Off-label prescribing by psychiatrists. *Psychiatric Bulletin*, 30: 55-7.

- Hodgson R, Sukumaran MK, Sudharsan S, Kumar M (2008) Prescribing on psychiatric acute wards at four hospitals. *Progress in Neurology and Psychiatry*, 12 (3):10–14.
- Humberstone V, Wheeler A, Lambert T (2004) An audit of outpatient antipsychotic usage in the three health sectors of Auckland, New Zealand. *Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 38(4):240-5.
- Hung G, Cheung H (2008) A survey of in-patient and out-patient antipsychotic prescriptions in Hong Kong. *Psychiatric Bulletin*, 32, 103-105. doi: 10.1192/pb.bp.107.016899
- Infarmed (2010) *Prontuário Terapêutico*, Edição 9.
- Isaacsson G, Redfors I, Wasserman D, Bergman U (1994) Choice of antidepressants: questionnaire survey of psychiatrists and general practitioners in two areas of Sweden. *British Medical Journal*, 309:1546–1549.
- Ito H, Koyama A, Higuchi T (2005) Polypharmacy and excessive dosing: psychiatrists' perceptions of antipsychotic drug prescription. *British Journal of Psychiatry*, 187:243–7.
- Jones P, Barnes T, Davies L, Dunn G, Lloyd H, Hayhurst K, et al. (2006) Randomized controlled trial of the effect on quality of life of second vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: cost utility of the latest antipsychotic drugs in Schizophrenia study (CUTLASS 1). *Archives of General Psychiatry*, 63:1079-87.
- Jordanova V, et al. (2010) Prescribing practices in psychiatric hospitals in Eastern Europe. *European Psychiatry*, doi:10.1016/j.eurpsy.2010.05.005.
- Joukamaa M et al. (2006) Schizophrenia, neuroleptic medication and mortality. *British Journal of Psychiatry*, 188:122–127.
- Kapczinski F, Silva de Lima M, dos Santos Souza J, Batista Miralha da Cunha A, Schmitt R (2003) Antidepressants for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2.
- Kawai N et al. (2006) High-dose of multiple antipsychotics and cognitive function in schizophrenia: the effect of dose-reduction. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 30:1009–1014.
- Kiivet RA, Llerena A, Dahl ML, Rootslane L, Sanchez Vega J, Eklundh T, et al. (1995) Patterns of drug treatment of schizophrenic patients in Estonia, Spain and Sweden. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 40(5):467–76.
- Kinon BJ et al. (2008) Standard and higher dose of olanzapine in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, fixed dose study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 28:392–400.
- Lehman A & Steinwachs D (1998) Translating research into practice: the Schizophrenia Patients Outcomes ResearchTeam (PORT) treatment recommendations. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 1-10.
- Lelliott P et al (2002) The influence of patient variables on polypharmacy and combined high dose of antipsychotic drugs prescribed for in-patients. *Psychiatric Bulletin*, 26:411–414.
- Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel R, Li C, Davis J (2009) Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*, 373(9657):31–41.

- Lieberman J, Stroup S, McEvoy J, Swartz M, Rosenheck R, Perkins D, et al (2005) For the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) Investigators. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *New England Journal of Medicine*, 353:1209–23.
- Linden M, Lecrubier Y, Bellantuono C, Benkert O, Kisely S, Simon G (1998) The prescribing of psychotropic drugs by primary care physicians: an international collaborative study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 19:132–140.
- Mackay, A. V. P. (1998) High-Dose Antipsychotic Medication. In: A. Lee (Ed.). *Acute Psychosis, Schizophrenia and Comorbid Disorders: Recent Topics from Advances in Psychiatric Treatment*, Volume I. London: Gaskell Publications.
- Marks J (1977) The doctor, the patient and psychotropic drugs. *Update*, May, 1195-1200.
- Michel K, Kolakowska T (1981) A survey of psychotropic drug prescribing in two psychiatric hospitals. *British Journal of Psychiatry*, 138, 217-21.
- Mojtabai R, Olfson M (2010) National Trends in Psychotropic Medication Polypharmacy in Office-Based Psychiatry. *Archives of General Psychiatry*, 67(1):26-36.
- Moratto E, Dodd S, Oderda G, Haxby D, Allen R, Valuck R (2007) Prevalence, utilization patterns, and predictors of antipsychotic polypharmacy: experience in a multistate Medicaid population, 1998–2003. *Clinical Therapeutics*, 129(1):83–195.
- Murray M, Kroenke K (2001) Polypharmacy and medication adherence: Small steps on a long road. *Journal of General Internal Medicine*, 16:137-9.
- National Association of State Mental Health Program Directors (2001) *Technical Report on Psychiatric Polypharmacy*. Medical Directors Council and State Medicaid Directors Alexandria, Virginia.
- National Institute For Health And Clinical Excellence (2004) *Guidance on the use of newer (atypical) antipsychotic drugs for the treatment of schizophrenia*. NICE clinical guideline 43. London.
- National Institute For Health And Clinical Excellence (2010) *The NICE guideline on the treatment and management of depression in adults*. Updated edition. Clinical Guideline 90. London.
- NHS Foundation Trust (2010) *Clinical Guidelines for antidepressant use in primary care and secondary care* [internet]. Lincolnshire. Lincolnshire Partnership of NHS Foundation. <http://www.lincolnshire.nhs.uk/Documents/Commissioning/Prescribing/AntidepressantGuidelines.pdf>
- Oosthuizen P et al. (2001) Determining the optimal dose of haloperidol in first-episode psychosis. *Journal of Psychopharmacology*, 15:251–255.
- Paton C et al. (2003) Patterns of antipsychotic and anticholinergic prescribing for hospital inpatients. *Journal of Psychopharmacology*; 17: 223–229.
- Paton C et al. (2007) Augmentation with a second antipsychotic in patients with schizophrenia who partially respond to clozapine: a meta-analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 27:198–204.
- Paton C et al. (2008) High-dose and combination antipsychotic prescribing in acute adult wards in the UK: the challenges posed by p.r.n. prescribing. *British Journal of Psychiatry*, 192:435–439.
- Paton C & Lelliott P (2004) The use of prescribing indicators to measure the quality of care in psychiatric inpatients. *Quality & Safety in Health Care*, 13:40-5.

- Patrick V et al. (2006) Best practices: An initiative to curtail the use of antipsychotic polypharmacy in a state psychiatric hospital. *Psychiatric Services*, 57:21–23.
- Parish PA (1973) What influences have led to an increased prescribing of psychotropic drugs? *Journal of the Royal College of General Practitioners*, 23, 49-57.
- Rascati K (1995) Drug utilization review of concomitant use of specific serotonin reuptake inhibitors or clomipramine and antianxiety/sleep medications. *Clinical Therapeutics*, 17:786-790.
- Ray W et al. (2009) Atypical antipsychotic drugs and the risk of sudden cardiac death. *New England Journal of Medicine*, 360:225–235.
- Rittmannsberger H, Meise U, Schauflinger K, Horvath E, Donat H, Hinterhuber H (1999) Polypharmacy in psychiatric treatment. Patterns of psychotropic drug use in Austrian psychiatric clinics. *European Psychiatry*, 14:33–40.
- Rothschild A, Williamson D, Tohen M, Schatzberg A, Andersen S, Van Campen L, Sanger T, Tollefson G (2004) A double-blind, randomized study of olanzapine and olanzapine/fluoxetine combination for major depression with psychotic features. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 24: 365-73.
- Royal College of Psychiatrists (1993) Consensus Statement on the Use of High Dose Antipsychotic Medication. council report CR26. London.
- Royal College of Psychiatrists (2006) Consensus statement on the use of high dose antipsychotic medication, council report CR138. London.
- Royal College of Psychiatrists (2010) Antipsychotic dosage ready reckoner—version 3. http://www.southstaffsandshropshealthcareft.nhs.uk/Services/Medicines-Management-and-Pharmacy/Default/Useful-Tools/docs/ready_reckoner.aspx
- Sacchetti E, Turrina C, Valsecchi P (2010) Cerebrovascular Accidents in Elderly People Treated with Antipsychotic Drugs. *Drug Safety*, volume 33, issue 4, 273-288.
- Schooler N (2003) Relapse and rehospitalization: comparing oral and depot antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64 Suppl 16:14–17.
- Sheppard C, Collins L, Florentino D, Fracchia J, Merliss S (1969) Polypharmacy in psychiatric treatment: 1. Incidence at a state hospital. *Current Therapeutic Research*, 11, 765-74.
- Sim K, Su A, Fujii S, Yang S, Chong M, Ungvari G, et al. (2004) Antipsychotic polypharmacy in patients with schizophrenia: a multicentre comparative study in East Asia. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 58:178–83.
- Skipppard C, Merlis S, Collins L (1970) Polypharmacy in psychiatry: patterns of differential treatment. *American Journal of Psychiatry*, 126-132.
- Snowdon J (1999) A follow-up survey of psychotropic drug use in Sydney nursing homes. *Medical Journal of Australia*, 170:299–301.
- Sohler N, Walkup J, McAlpine D et al. (2003) Antipsychotic dosage at hospital discharge and outcomes among persons with schizophrenia. *Psychiatric Services*, 54,1258-1263.
- Stahl S (2002) Antipsychotic polypharmacy: squandering precious resources? *Journal of Clinical Psychiatry*, 63(2):93-4.

Straand J & Rokstad KS (1997) General practitioner's prescribing patterns of benzodiazepine hypnotics: are elderly patients at particular risk for overprescribing? A report from the More and Romsdal prescription study. *Scandinavian journal of primary health care*, 15:16–21.

Straand J & Rokstad KS (1999) Elderly patients in general practice: diagnoses, drugs and inappropriate prescriptions. A report from the More and Romsdal prescription study. *Family Practice*, 16:380–388.

Sparshatt A et al. (2008) Quetiapine: dose–response relationship in schizophrenia. *CNS Drugs*, 22:49–68.

Suzuki T et al. (2008) Effectiveness of antipsychotic polypharmacy for patients with treatment refractory schizophrenia: an open-label trial of olanzapine plus risperidone for those who failed to respond to a sequential treatment with olanzapine, quetiapine and risperidone. *Human Psychopharmacology*, 23:455–463.

Tanaka E, Hiswa S (1999) Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with psychoactive drugs: antidepressants and antipsychotics and the cytochrome P450 system. *J Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 24:7–16.

Taylor D (2002) Antipsychotic prescribing - time to review practice. *Psychiatric Bulletin*, 26, 401–402.

Taylor D et al. (2009) Augmentation of clozapine with a second antipsychotic – a meta-analysis of randomized, placebo-controlled studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 119:419–425.

Taylor D, Holmes R, Hilton T, et al (1997) Evaluating and improving the quality of risperidone prescribing. *Psychiatric Bulletin*, 21, 680–683.

Taylor D, Mace S, Mir S, Kerwin R (2000) A prescription survey of the use of atypical antipsychotics for hospital inpatients in the United Kingdom. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 4:41–6.

Taylor D, Paton C, Kapur S (2009) *The Maudsley Prescribing Guidelines*, 10th Edition. Informa Healthcare, United Kingdom.

Thompson A et al (2008) The DEBIT trial: an intervention to reduce antipsychotic polypharmacy prescribing in adult psychiatry wards – a cluster randomized controlled trial. *Psychological Medicine*, 38:705–715.

Thompson C (1994) The use of high-dose antipsychotic medication. *British Journal of Psychiatry*, 164:448–458.

Tucker W (2007) When less is more: reducing the incidence of antipsychotic polypharmacy. *Journal of Psychiatric Practice*, 13:202–204.

Tyrer P (1978) Drug treatment of psychiatric patients in general practice. *British Medical Journal*, 2, 1008–10.

Tyson P, Mortimer A, Wheeler J (1999) High-dose antipsychotic treatment in clinical practice: a review, audit and survey of consultant psychiatrist opinions. *Psychiatric Bulletin*, 23, 661–664.

Ungvari GS, Chow LY, Chiu HFK, Ng FS, Leung T (1997) Modifying psychotropic drug prescription patterns: a follow-up survey. *European Archives of Psychiatry and Neurological Sciences*, 51:309–314.

Volz A, Khorsand V, Gillies D, Leucht S (2007) Benzodiazepines for schizophrenia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 1. Art. No.: CD00639.

Waddington J, Youssef H, Kinsella A (1998) Mortality in schizophrenia. Antipsychotic polypharmacy and absence of adjunctive anticholinergics over the course of a 10-year prospective study. *British Journal of Psychiatry*, 173, 325-329.

Waring EW et al (1999) Treatment of schizophrenia with antipsychotics in combination. *Canadian Journal of Psychiatry*, 44:189–190.

Wheeler A, Kairuz T, Sheridan J, McPhee E (2007) Sedative-hypnotic treatment in an acute psychiatric setting: comparison with best practice guidance. *Pharmacy World and Science*, 29:603–10.

Wijkstra J, Lijmer J, Balk F, Geddes J, Nolen W (2006) Pharmacological treatment for unipolar psychotic depression: systematic review and meta-analysis. *British Journal of Psychiatry*, 188: 410-15.

World Health Organization (1992) *The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders*. Geneva.

World Health Organization (1993) *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Guidelines for DDD*, 2nd. London.

World Health Organization (2011) *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2012*. Oslo.

World Health Organization (2010) *mhGAP Intervention Guide for mental, neurological and substance use disorders in non-specialized health settings*.

Xiang Y, Weng Y, Leung C, et al (2007) Exploring the clinical and social determinants of prescribing anticholinergic medication for Chinese patients with schizophrenia. *Human Psychopharmacology*, 22, 173–180.

Yorston G, Pinney A (2000) Chlorpromazine equivalents and percentage of British National Formulary maximum recommended dose in patients receiving high-dose antipsychotics. *Psychiatric Bulletin*, 24,130-132.

Yuzda MSK (2000) Combination antipsychotics: What is the evidence? *The Journal of Informed Pharmacotherapy*, 2, 300-305.

Zhu B et al (2008) Time to discontinuation of depot and oral first-generation antipsychotics in the usual care of schizophrenia. *Psychiatric Services*, 59:315–317.

APÊNDICE

Padrão de Prescrição de Psicofármacos em Unidades de Internamento Agudo de Serviços de Psiquiatria em Portugal

Hospital/Serviço: _____ Data: ___/___/___

Nº Processo: _____ Data de internamento: ___/___/___

1. Dados Sócio Demográficos:

• **Sexo:** Masculino Feminino ;

• **Idade:** _____

• **Estado Civil:**

Solteiro Casado/União de facto Divorciado Viúvo

• **Escolaridade:**

Analfabeto 1ºciclo 2ºciclo 3ºciclo Secundário E.Superior

• **Situação Profissional:**

Desempregado Estudante Empregado Reformado

2. **Primeiro internamento?** Não Sim

3. **Internamento compulsivo?** Não Sim

4. **Acompanhamento psiquiátrico prévio?** Não Sim

5. **Referenciação ao internamento:**

O próprio ; Família ; Serviço de Psiquiatria ; Médico de Família ; Outro Serviço

6. **Diagnóstico Principal (_____):** _____

7. **Terapêutica psicofarmacológica de curta ação**

Princípio Ativo	Dose diária	SOS?	IM?	IV?

8. **Terapêutica antipsicótica injetável de ação prolongada**

Princípio Ativo	Dose semanal

9. **Outras terapêuticas farmacológicas (Princípio Ativo)**

--	--	--	--