



**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**INDICADORES SMART NA PRESCRIÇÃO DE ANTIPSICÓTICOS  
NO DOENTE IDOSO: UMA PERSPETIVA CARDIOVASCULAR**

Trabalho submetido por  
**Catarina Simões Bernardo**  
para a obtenção do grau de mestre em Ciências Farmacêuticas

**outubro de 2019**





**INSTITUTO UNIVERSITÁRIO EGAS MONIZ**

**MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

**INDICADORES SMART NA PRESCRIÇÃO DE ANTIPSICÓTICOS  
NO DOENTE IDOSO: UMA PERSPETIVA CARDIOVASCULAR**

Trabalho submetido por  
**Catarina Simões Bernardo**

Trabalho orientado por  
**Prof. Doutora Filipa Alves da Costa**

e coorientado por  
**Mestre João Pedro Aguiar**

**outubro de 2019**



*“ O que é bonito neste mundo, e anima, é que na vindima de cada sonho fica a cepa de sonhar outra aventura. E a que a doçura que não se prova se transfigura noutra doçura muito mais pura e muito mais nova”*

**Miguel Torga**



## **DEDICATÓRIA**

Dedico este projeto à minha mãe, pelo carinho, pela coragem, pela persistência, pela paciência e sobretudo amor que me transmitiu ao longo destes anos e da minha vida, que tornaram todo este caminho possível. Um agradecimento nunca será suficiente para retribuir todo o esforço que fez por mim.



## AGRADECIMENTOS

À minha orientadora, Prof. Doutora Filipa Alves da Costa, por todos os ensinamentos que me transmitiu durante estes cinco anos de curso. Agradeço todas as oportunidades que me proporcionou, a sua exigência, inovação, disponibilidade e entrega em cada projeto. Certamente será uma inspiração no meu futuro profissional. Ficar-lhe-ei para sempre grata.

Ao meu co-orientador, Mestre João Pedro Aguiar, por toda a ajuda incansável, pela paciência, pela transmissão de conceitos, pelo estímulo. A sua colaboração e dedicação a este projeto foram essenciais e sem estas nada seria possível.

Agradeço à Prof. Doutora Filipa Duarte-Ramos pela sua disponibilidade e contribuição essenciais para o desenrolar do projeto da análise de consumo efetuada no estudo, cujas tornaram muito mais rico o capítulo II desta tese de mestrado.

Ao meu pai, pelo carinho, paciência e calma que nunca lhe faltaram ao longo destes anos, que me fizeram acreditar que tudo é possível.

Aos meus avós, que estiveram sempre ao meu lado, pelo amor e apoio que me transmitiram. À minha avó pelo seu colo incansável, por cuidar sempre de mim. Ao meu avô por acreditar sempre em mim. Nada seria possível sem vós.

Ao meu irmão, pelos abraços nos momentos certos e pelas palavras sábias nos momentos mais difíceis.

Às minhas amigas de sempre, Ana e Cláudia, por serem o meu suporte, por não me deixarem desistir de mim em momento algum durante este percurso, e por acreditarem que eu posso alcançar todos os meus sonhos.

Por fim, quero agradecer à minha mãe por me ensinar que com esforço, humildade e amor, poderei alcançar todos os meus objetivos. Pelo possível e impossível que fez, obrigada mãe!



## RESUMO

**Introdução:** A utilização de antipsicóticos (AP) no doente idoso tem vindo a aumentar, estando documentada a sua associação com eventos adversos cardiovasculares *major* nesta população. As intervenções para reduzir a prescrição inadequada de AP no idoso são pouco conhecidas.

**Objetivos:** (a) estudar o consumo de AP em Portugal (2008-2017); (b) estimar a prevalência de utilização de AP como medicamento potencialmente inadequado (MPI) em idosos; e (c) validar indicadores sensíveis, mensuráveis, atingíveis e com sensibilidade à mudança (SMART) que permitam otimizar a segurança na prescrição de AP no idoso.

**Métodos:** Analisaram-se as tendências de consumo de AP na última década, por denominação comum internacional (DCI), em DDD por 1000 habitantes/dia (DHD); posteriormente realizou-se um estudo transversal em 2 lares (utentes com  $\geq 65$  anos e com  $\geq 1$  AP), onde se estimou a prevalência de AP como MPI, através da ferramenta PIMBase; por fim, propuseram-se indicadores SMART a um painel de peritos (nacionais e internacionais) para validação através de painel e-Delphi de duas rondas.

**Resultados:** Houve um aumento no consumo de AP (+62%), sendo a quetiapina a DCI mais consumida. A prevalência de AP como MPI foi de 59.6%. Foram propostos 38 indicadores SMART aplicáveis a 4 fármacos selecionados (quetiapina, haloperidol, olanzapina e aripiprazol) para análise da relevância clínica e exequibilidade no terreno, 63,1% (n=24) dos quais geraram consenso na 1ª ronda. Entre os 37 indicadores incluídos na 2ª ronda, obteve-se consenso para 22 (59,4%). Em ambas as rondas, a psiquiatria parece ser a especialidade com maior acesso aos indicadores.

**Conclusão:** O consumo de AP continua a aumentar em Portugal. A elevada prevalência de MPI em consumidores de AP é preocupante nos cuidados de saúde terciários. Os 22 indicadores SMART validados poderão aumentar a especificidade dos sistemas de decisão terapêutica na população idosa, promovendo a segurança do doente.

**Palavras-chave:** Idoso; Medicamentos Potencialmente Inadequados; Prescrição de Antipsicóticos; Indicadores SMART



## ABSTRACT

**Introduction:** Antipsychotic (AP) use in the elderly has been increasing and there are reports attesting the association with the occurrence of Major Adverse Cardiovascular Events in this population. Interventions to reduce inappropriate prescription of AP in the elderly are scarce.

**Aims:** (a) to analyze the consumption trends of AP in Portugal (2008-2017); (b) to assess the prevalence of AP as a potentially inappropriate medication (PIM) among elderly; and (c) to propose and validate sensitive, measurable, attainable and time-bound (SMART) indicators to optimize AP prescribing in the elderly.

**Methods:** We analysed the trends of AP consumption, per common international denomination (CID), in the last decade were measured in DDD per 1000 inhabitants / day (DHD); a cross-sectional study was subsequently conducted in 2 nursing homes (patients aged  $\geq 65$  years and with  $\geq 1$  AP), where the prevalence of AP as PIM was estimated using the PIMBase tool; finally, SMART indicators were subject to a two-round e-Delphi study including national and international experts for validation.

**Results:** An increase of +62 % in AP consumption was observed, where quetiapine was the most consumed CID. The prevalence of AP as PIM was 59.6%. A total of 38 indicators applicable to the 4 selected drugs (quetiapine, haloperidol, olanzapine and aripiprazole) were proposed in the first round, for clinical relevance and feasibility judgements by experts, among which 63.1% achieved consensus. In the second round, among the 37 indicators proposed, 22 achieved consensus (59.4%). In both rounds, psychiatrists reported having the highest access to indicators.

**Conclusion:** Data show that AP consumption continues increasing in Portugal. The high prevalence of PIM in AP users is a worrisome in nursing homes. The use of 22 SMART indicators could potentially increase the specificity of decision-support systems, hence contributing to enhanced patient safety.

**Keywords:** Elderly; Potentially inappropriate medication; Antipsychotics prescription; SMART indicators



# ÍNDICE GERAL

<b>Capítulo I – Introdução.....</b>	<b>10</b>
<b>1.1. O doente idoso.....</b>	<b>10</b>
<b>1.2. Prescrição inadequada de medicamentos no idoso.....</b>	<b>13</b>
<b>1.3. Utilização de Antipsicóticos no Idoso: um risco? .....</b>	<b>16</b>
1.3.1. Tendências de consumo de antipsicóticos em geral e no doente idoso .....	17
1.3.2. Perfil de segurança dos antipsicóticos no idoso .....	18
1.3.3. Utilização de antipsicóticos no idoso e eventos adversos cardiovascular ....	19
1.3.4. Papel dos profissionais de saúde na otimização da segurança na utilização de antipsicóticos no idoso .....	26
<b>1.4. Racional do estudo.....</b>	<b>27</b>
<b>1.5. Objetivos e Questões de Investigação .....</b>	<b>28</b>
1.5.1. Objetivos.....	28
1.5.2. Questões para Investigação .....	28
<b>Capítulo II – Consumo de Antipsicóticos em Portugal: análise em base de dados 31</b>	
<b>2.1. Enquadramento e objetivos .....</b>	<b>31</b>
<b>2.2. Material e Métodos.....</b>	<b>32</b>
2.2.1. Desenho de estudo .....	32
2.2.2. Classificação dos Antipsicóticos .....	32
2.2.3. Análise de dados .....	32
2.2.4. Análise de sensibilidade .....	33
<b>2.3. Resultados .....</b>	<b>34</b>
2.3.1. Análise geral do consumo de antipsicóticos.....	34
2.3.2. Análise do consumo de antipsicóticos por grupos: típicos vs atípicos.....	34
2.3.3. Análise do consumo de antipsicóticos por estrutura química .....	34
2.3.4. Análise do consumo de antipsicóticos por substância ativa.....	34
2.3.5. Análise do consumo de antipsicóticos, estratificado por região.....	36
2.3.6. Análise de sensibilidade .....	36
<b>Capítulo III – Consumo de Antipsicóticos em Portugal: análise no terreno .....</b>	<b>37</b>
<b>3.1. Enquadramento e objetivos .....</b>	<b>37</b>
<b>3.2. Material e Métodos.....</b>	<b>38</b>
3.2.1. Desenho do estudo.....	38
3.2.2. Amostra (Residências Sénior) .....	38
3.2.3. População (Amostra de utentes).....	38
3.2.4. Definição da medida de resultados .....	39
3.2.5. Recolha de informação .....	39

3.2.6. Análise de dados .....	40
3.2.7. Ética e confidencialidade dos dados .....	41
<b>3.3. Resultados .....</b>	<b>42</b>
3.3.1. Características da população .....	42
3.3.2. Prevalência de utilização de antipsicóticos, incluindo como medicamento potencialmente inadequado .....	43
3.3.3. Prevalência de interações clinicamente relevantes, incluindo interações antipsicótico-doença e antipsicótico-fármaco .....	44
3.3.4. Análise à exaustividade dos registos clínicos.....	45
<b>Capítulo IV – Indicadores SMART para otimizar a prescrição de antipsicóticos em Portugal .....</b>	<b>47</b>
<b>4.1. Enquadramento e objetivos .....</b>	<b>47</b>
<b>4.2. Material e Métodos .....</b>	<b>48</b>
4.2.1. Seleção dos indicadores.....	48
4.2.2 Técnica de Delphi modificada – e-Delphi.....	48
4.2.3. Recrutamento de peritos .....	49
4.2.4. Recolha de informação .....	49
<b>4.3. Resultados .....</b>	<b>51</b>
4.3.2. Técnica e-Delphi.....	52
4.3.2.1. Primeira ronda - Características <i>baseline</i> dos participantes .....	52
4.3.2.2. Resultados da primeira ronda .....	54
4.3.2.3. Segunda ronda - Características <i>baseline</i> dos participantes .....	58
4.3.2.4. Resultados da segunda ronda.....	60
<b>Capítulo V – Discussão.....</b>	<b>67</b>
<b>5.1. Principais resultados e comparação com outros estudos .....</b>	<b>67</b>
<b>5.2. Pontos Fortes.....</b>	<b>72</b>
<b>5.3. Limitações do estudo .....</b>	<b>73</b>
<b>5.4. Implicações na prática.....</b>	<b>74</b>
<b>5.5. Perspetivas futuras .....</b>	<b>74</b>
<b>6. Conclusão .....</b>	<b>76</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>77</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Tipos de alterações no doente idoso. Adaptado de (Reeve, Wiese, & Mangoni, 2015).....	11
<b>Figura 2</b> - Correlação entre o número de medicamentos prescritos e o total de PRM detetados/potenciais. Retirado de (com autorização dos autores, da Costa, Silvestre, et al., 2016).....	12
<b>Figura 3</b> - Evolução da utilização das principais substâncias ativas (Antipsicóticos) entre 2000 e 2012, Retirado de (Furtado, 2013).....	17
<b>Figura 4</b> - Evolução do consumo de Antipsicóticos entre 2009 e 2017: ajustado para idade e dose.....	36
<b>Figura 5</b> - Fluxograma do estudo nas Residências Seniores .....	42
<b>Figura 6</b> - Etapas previstas para a Técnica e-Delphi .....	51
<b>Figura 7</b> - Fluxograma: Painel e-Delphi 1ªronda.....	52
<b>Figura 8</b> – Fluxograma: Painel e-Delphi 2ºronda.....	58

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1-</b> Revisão de estudos onde se estudou a associação entre diversos efeitos adversos cardiovasculares e a exposição a Antipsicóticos em idosos .....	21
<b>Tabela 2</b> - Objetivos gerais, objetivos específicos e respetivas questões de investigação .....	29
<b>Tabela 3</b> - Doses de AP usadas em indivíduos idosos com demência, Adaptado de Pietro Gareri et al., 2014 .....	33
<b>Tabela 4</b> – Taxa de Variação do Consumo de Antipsicóticos entre 2008-2017 (calculada a partir do declive da reta) .....	35
<b>Tabela 5-</b> Características da população incluída no estudo .....	43
<b>Tabela 6</b> - Frequência da toma de antipsicóticos, tipo de antipsicóticos, números de antipsicóticos utilizados e fármacos utilizados e antipsicóticos como MPI.....	44
<b>Tabela 7</b> - Interações fármaco-fármaco, antipsicótico-fármaco e antipsicótico-doença	45
<b>Tabela 8</b> - Indicadores SMART específicos por cada fármaco .....	52
<b>Tabela 9-</b> Características sociodemográficas dos participantes – Painel Relevância e Exequibilidade.....	53
<b>Tabela 10</b> - Relevância dos indicadores SMART pela técnica e-Delphi: 1ªronda .....	54
<b>Tabela 11</b> - Exequibilidade clínica: Portugal <i>versus</i> outros países (1ªronda).....	55
<b>Tabela 12</b> - Exequibilidade clínica: por especialidade clínica (1ªronda).....	57
<b>Tabela 13</b> - Indicadores SMART sugeridos pelo painel de peritos específicos durante a 1ªronda.....	58
<b>Tabela 14</b> - Características sociodemográficas dos participantes – Painel Relevância e Exequibilidade.....	59
<b>Tabela 15</b> - Indicadores SMART: grau de consenso em relação à relevância .....	60
<b>Tabela 16</b> - Exequibilidade clínica: Portugal <i>versus</i> outros países (2ªronda).....	62
<b>Tabela 17-</b> Exequibilidade clínica: por especialidade clínica (2ªronda).....	64
<b>Tabela 18</b> - Indicadores SMART sugeridos pelo painel de peritos específicos por fármaco durante a 2ªronda .....	65

## Lista de Publicações

### Artigos científicos em revistas internacionais

**Bernardo C**, Aguiar JP, Gama Marques J, Duarte-Ramos F, Alves da Costa F. Methodological considerations of using standard doses to assess antipsychotic drug consumption: were the elderly consuming lower doses between 2008 and 2017 in Portugal? Em revisão na revista “*European Journal of Clinical Pharmacology*”, com fator de impacto de 2.77.

### Comunicações orais em congressos internacionais

**Bernardo C**, Aguiar JP, Alves da Costa F. Management of clinical relevant drug-drug interactions with antipsychotics in nursing homes. CiiEM Congress 2019, to be published in the Annals of Medicine.

**Bernardo C**, Aguiar JP, Alves da Costa F. The role of the pharmacist in optimizing antipsychotic use among elderly patients with dementia in nursing homes: is there enough exhaustiveness in medical records? Abstract presented at ESCP in Lubjlana 2019 as oral communication, ESCP19SY-1158

### Comunicações sob a forma de poster

**Bernardo C**, Aguiar JP, Alves da Costa F. Antipsychotic drug consumption in Portugal: a nationwide trend from 2008 to 2017. Int J Clin Pharm 2019. <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00805-7>

**Bernardo C**, Aguiar JP, Costa AM, Alves da Costa F. Optimizing antipsychotic medicines use among the elderly: preliminary results of the potential use of web-based tools for cardiovascular safety. Int J Clin Pharm 2019. <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00805-7>

**Bernardo C**, Aguiar JP, Alves da Costa F. Clinically relevant interactions with antipsychotics in nursing homes. Abstract presented at FIP in Abu Dhabi 2019 as poster, FIPSUB-2100

## Capítulo I – Introdução

### 1.1. O doente idoso

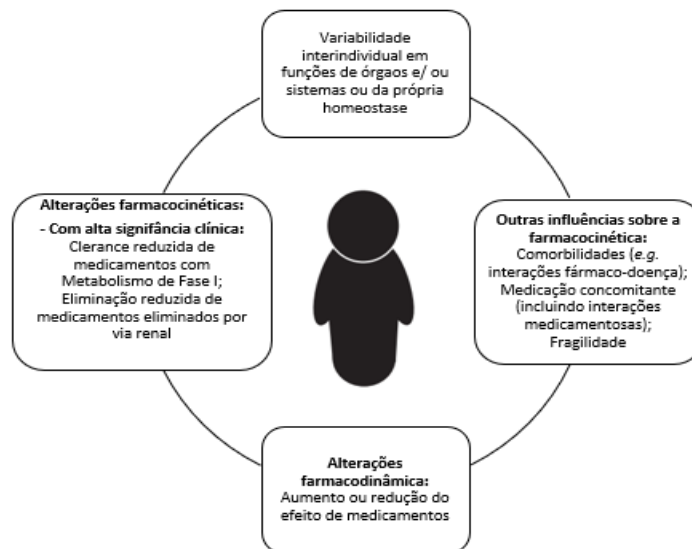
O envelhecimento demográfico tem sido um marco a nível mundial desde há várias décadas. Esta transição demográfica é caracterizada, sobretudo, pela diminuição da taxa de natalidade e pelo aumento marcado da esperança média de vida, podendo este último ser explicado pelo aumento da longevidade e pela persistência de baixos níveis de fertilidade durante alguns anos (Suzman & Beard, 2011). O envelhecimento da população é, por isso, um processo em que os indivíduos idosos ganham especial destaque em comparação com as restantes faixas etárias em termos de população total (Brahma, D.; Wahlang, J.; Marak, M.; Sangma, 2013). O idoso é definido, nos países desenvolvidos, como um indivíduo com idade cronológica de 65 ou mais anos (Randel, German, Ewing, & Gorman, 2018).

Na década compreendida entre 2007 e 2017, observou-se um aumento de 2,4% da população idosa nos 28 países da União Europeia (European Commission, 2015). Em 2010, estimou-se que, a nível mundial, existiam 524 milhões de indivíduos com mais de 65 anos (8% da população total), esperando-se que este valor aumente para 1,2 biliões em 2025 (Minuti et al., 2014). Em Portugal, de acordo com os censos realizados em 2011, 19,0% da população residente tinha idade superior ou igual a 65 anos, tendo-se registado um aumento de cerca de 18,7% entre 2001 e 2011 (INE, 2012).

O processo de envelhecimento caracteriza-se pela perda progressiva da complexidade do ser humano, o que não permite a completa homeostase. Este processo tem uma maturação gradual, sendo que as alterações que advêm do mesmo, podem dividir-se nas que: (a) resultam do próprio processo; e (b) das consequência do estilo de vida, exposições (*e.g.* tabaco, álcool, alimentação não saudável) ou doenças que se desenvolvam (Sjöqvist & Alván, 1983; Stanaszek & Baker, 1983).

As alterações fisiológicas no idoso têm implicações a nível farmacocinético (absorção, distribuição, metabolização e/ou excreção) e farmacodinâmico, além das variações interindividuais, comorbilidades associadas, polimedicação ou fatores nutricionais. A nível farmacocinético podem destacar-se as seguintes alterações: o aumento do pH

gástrico, a diminuição da irrigação sanguínea, a diminuição da velocidade de esvaziamento e motilidade gástrica, a diminuição da extensão da metabolização hepática, a diminuição da massa muscular, a diminuição da perfusão tecidual e do débito cardíaco, a diminuição da taxa de filtração glomerular, função tubular e fluxo sanguíneo renal. A resposta fisiológica, a nível farmacodinâmico, está afetada no tipo, intensidade e duração de ação, as quais se refletem em alterações na sensibilidade dos recetores [(aumento da sensibilidade aos fármacos e consequente ocorrência de reações adversas a medicamentos – RAM, que correspondem a respostas a um medicamento que são nocivas e não intencionais, em dosagens habituais para o ser humano (World Health Organization, 2002) (Reeve, Wiese, & Mangoni, 2015) (Figura 1)].



**Figura 1** - Tipos de alterações no doente idoso. Adaptado de (Reeve, Wiese, & Mangoni, 2015)

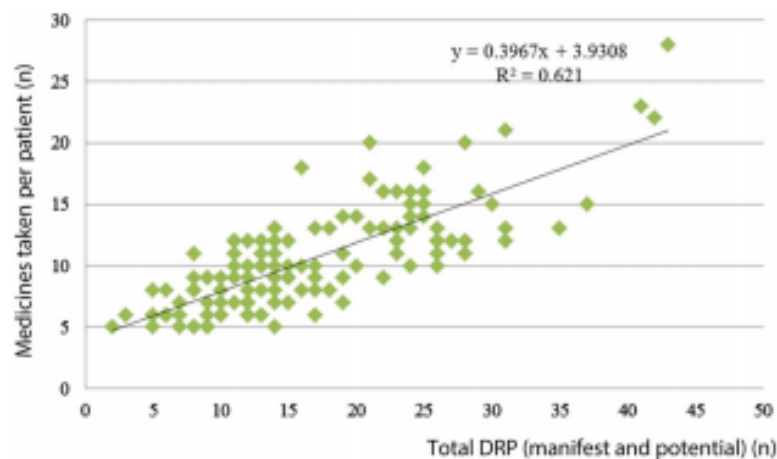
Para além das alterações fisiológicas, surgem outros desafios na prática clínica como a polimedicação. A polimedicação no idoso é um conceito heterogéneo, sendo por norma definido como a toma de 5 ou mais medicamentos diários (J. Kim & Parish, 2017; Masnoon, Shakib, Kalisch-Ellett, & Caughey, 2017).

Na prática clínica, este fenómeno tem sido associado, por exemplo, à ocorrência de RAM como o delírio, quedas, fragilidade, incontência urinária ou ao aumento do seu número (Saraf et al., 2016). Além disso, é frequente a existência da prescrição de fármacos para resolução destas RAM, o que incorre no que é conhecido como cascata de prescrição. Por norma, esta cascata inicia-se quando uma RAM de um medicamento é mal interpretada,

ou seja, é analisada como uma nova condição clínica. Nesse sentido, os clínicos tendem a prescrever um novo medicamento para resolver este efeito. Exemplos comuns incluem: (a) a prescrição inicial de um antipsicótico, que por sua vez, poderão levar à ocorrência de efeitos extrapiramidais e, por isso, são prescritos anticolinérgicos; (b) a utilização de levodopa para tratamento de sintomas extrapiramidais derivados do uso de metoclopramida; ou (c) a prescrição de um diurético tiazídico que poderá provocar hiperuricemia, sendo posteriormente prescritos alopurinol ou colquicina (Rochon & Gurwitz, 1997).

A polimedicação pode também aumentar o risco de desenvolver problemas relacionados com a medicação (PRM). Um PRM é definido como um evento ou circunstância que envolve a terapêutica do doente que efetivamente interfere ou pode interferir nos resultados que seriam desejáveis (Pharmaceutical Care Network Europe, 2009).

Um estudo realizado em Portugal envolvendo 126 doentes institucionalizados com mais de 65 anos demonstrou uma correlação positiva linear entre o número de medicamentos utilizados e o surgimento de PRM (da Costa, Silvestre, et al., 2016).



**Figura 2-** Correlação entre o número de medicamentos prescritos e o total de PRM detetados/potenciais. Retirado de (com autorização dos autores, da Costa, Silvestre, et al., 2016)

Os PRM podem ser consequência de uma reação particular e não evitável como é o caso de RAM, que causam danos ao indivíduo. Por outro lado, os PRM também podem resultar de erros de medicação (EM), que são evitáveis e que podem ou não causar danos ao utente. O EM pode ser definido como qualquer erro que ocorra desde o momento da prescrição até à utilização do medicamento (Aronson, 2009).

Existem diversos tipos de EM, incluindo a escolha do medicamento errado, de um medicamento que possa incrementar o risco de ocorrência de RAM. Estes fenómenos que resultam numa alteração do balanço benefício-risco conhecido podem assim resultar de **prescrição inadequada de medicamentos** (Otero López et al., 2008).

## **1.2. Prescrição inadequada de medicamentos no idoso**

A prescrição de medicamentos no idoso é um crescente desafio na prática clínica, porque se por um lado temos um indivíduo com múltiplas comorbilidades, por outro existe a necessidade de o medicar, podendo conduzir a diferentes formas de prescrição inadequada: o uso excessivo, onde se poderá incluir os medicamentos potencialmente inadequados (MPI); a sub-utilização, onde se inclui medicamentos potencialmente omissos (MPO); e erros de prescrição, onde se poderá incluir medicamentos prescritos em indicações, doses ou posologias incorretas (Kaufmann, Tremp, Hersberger, & Lampert, 2014). A prescrição adequada deverá maximizar a efetividade e a segurança do medicamento, minimizando os custos associados e respeitando as preferências do idoso (Barber, 1995).

Os MPI são definidos como medicamentos em que o risco de ocorrência de RAM pode superar o seu benefício clínico, particularmente quando existem alternativas mais seguras e efetivas. Estes medicamentos além de associados a RAM, podem ainda interagir com outros medicamentos (interações fármaco-fármaco) ou doenças pré-existentes (interações fármaco-doença) (Dimitrow, Airaksinen, Kivelä, Lyles, & Leikola, 2011; Lucchetti & Lucchetti, 2017).

A utilização de MPI afeta negativamente a saúde do idoso, podendo estar associada a um aumento do risco de RAM, de morbi-mortalidade iatrogénica e, ainda, de custos relacionados com a saúde (Bradley et al., 2012; Hedna et al., 2015; Lau, Kasper, Potter, Lyles, & Bennett, 2005; Passarelli, Jacob-Filho, & Figueras, 2005).

Na tentativa de minimizar esta problemática, na década de 90, diversas listas descrevendo exaustivamente MPI foram desenvolvidas e publicadas. Estas listas tornaram-se importantes, quer no ato da prescrição, quer na revisão da medicação, para minimizar a ocorrência de eventos adversos e orientar o processo de desprescrição. Este processo visa reduzir ou interromper a terapêutica, para que seja possível melhorar os resultados clínicos do doente e, assim, otimizar a terapêutica atual (Qi et al., 2015).

As várias listas disponíveis podem ser classificadas como implícitas, explícitas e mistas. Os critérios implícitos são centrados no doente, sendo influenciados pelo conhecimento e experiência do clínico no seu julgamento (habitualmente médicos, mas nalguns países também farmacêuticos ou enfermeiros). São exemplos de ferramentas: *Screening Medications in the Older Drug User* (SMOG); *Assess, Review, Minimize, Optimize, Reassess* (ARMOR); *Medication Appropriateness Index* (MAI); *Tool to Improve Medications in the Elderly via Review* (TIMER); *Assessing Care of Vulnerable Elders-3* (ACOVE-3); e *Good Palliative-Geriatric Practice Algorithm* (GPGPA) (Garfinkel & Mangin, 2010; Haque, 2009; Lee et al., 2009; Somers, Mallet, Van Der Cammen, Robays, & Petrovic, 2012; Vinks, Egberts, De Lange, & De Koning, 2009; Wenger et al., 2007). Todos estes instrumentos visam avaliar o uso da medicação em idosos e a prescrição nesta população vulnerável, sendo que cada ferramenta é única e pode ser mais ou menos vantajosa de acordo com o local onde os cuidados são prestados e o grupo específico de doentes a quem são aplicados (Bulloch & Olin, 2014). Os critérios explícitos centram-se no medicamento, classe farmacoterapêutica ou doença, consistindo em listagens exaustivas que desaconselham o uso de determinados medicamentos em absoluto ou na presença de determinadas condições. Estas listagens baseiam-se na opinião de peritos, gerada através de técnicas de consenso, sendo assim bastante simples de usar independentemente da experiência do clínico (Aguiar, Brito, Martins, Leufkens, & Alves da Costa, 2019; Beers, 1997). A lista de referência mais usada, a nível mundial, surgiu em 1991, adotando o nome do investigador que a desenvolveu, os critérios de Beers, tendo sido atualizada pela última vez em 2019 (Beers, 1997; Fick et al., 2019). Os critérios STOPP (*Screening Tool of Older Person's Prescription*) e START (*Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment*) desenvolvidos pela primeira vez em 2008, na Irlanda, e atualizados pela última vez em 2015, são uma das várias alternativas existentes, sendo amplamente utilizados na Europa (Gallagher, Ryan, Byrne, Kennedy, & O'Mahony, 2008; O'mahony et al., 2015).

O número cada vez maior de novas listas desenvolvidas pode ser explicado por inúmeras razões: os diferentes mercados de medicamentos nos vários países e continentes; diferentes línguas; e até mesmo diferentes culturas de prescrição e sistemas de saúde (Rognstad et al., 2009). As críticas à organização destas ferramentas são frequentes. No entanto, a investigação sugere que aliando a tecnologia à ciência é possível criar ferramentas tecnológicas e um exemplo disso é a PIMbase. A PIMbase é uma ferramenta

*online*, desenvolvida na Alemanha pela Universidade de Bielfeld, que reúne quatro listas previamente publicadas: PRISCUS, FORTA, EU(7)PIM e critérios Austríacos (Friedrichs, Shoshi, & Kleine, 2018).

Para a validação desta ferramenta, os investigadores utilizaram bases de dados de farmacovigilância dos Estados Unidos e do Canadá e extraíram uma amostra de 996,404 doentes com idade igual ou superior a 65 anos e com suspeita de RAM. Quarenta e sete por cento dos casos de doentes apresentava pelo menos um medicamento categorizado como certamente ou potencialmente inadequado para idosos (categoria 1 ou 2), e 32,7% tomavam dois ou mais medicamentos inadequados (Friedrichs et al., 2018).

O objetivo principal desta ferramenta é tornar os critérios de várias listas disponíveis *online*, de forma a otimizar a revisão da medicação no quotidiano dos profissionais de saúde especializados em terapêutica geriátrica. Esta ferramenta, para além de uniformizar as estruturas dos diferentes critérios, unificou a escala de adequação de um medicamento recorrendo a uma escala de 5-itens (1 corresponde a “o medicamento é certamente potencialmente inadequado para o idoso” e 5 corresponde a “o medicamento é certamente adequado para idoso”). Não obstante a uniformização, é necessária uma constante atualização dos dados. Além disso, aparentemente não existem ainda estudos publicados que confirmem a aplicabilidade desta ferramenta no terreno (Friedrichs, Shoshi, & Kleine, 2018).

Independente da estrutura da lista ou da origem da mesma, estas listas acrescem valor à prática clínica, nomeadamente na otimização do regime farmacoterapêutico do doente idoso. Além disso, são muitas vezes utilizadas em investigação com o intuito de determinar a prevalência dos MPI em diferentes locais de prestação de cuidados de saúde ou em diferentes sub-grupos populacionais. Refere-se como exemplo um estudo português realizado em quatro lares de idosos, envolvendo 161 indivíduos, através do qual foi determinada a prevalência de MPI e PPO, recorrendo a três ferramentas. Foram identificadas diferenças decorrentes das ferramentas, por exemplo, a prevalência de MPI com os critérios de Beers foi de 85,1% independentemente do diagnóstico e com os critérios STOPP foi de 75,4%, sendo a quetiapina um dos MPI mais frequentemente identificados entre os medicamentos psicotrópicos (da Costa, Periquito, et al., 2016).

### 1.3. Utilização de Antipsicóticos no Idoso: um risco?

Os antipsicóticos (AP) são psicofármacos com um importante papel em diferentes condições psiquiátricas. Classicamente, este grupo de fármacos é dividido em dois grupos: os AP típicos (APT) e os atípicos (APA). O grupo dos típicos, comercializados desde 1960, tem sido amplamente utilizado durante décadas no tratamento de diferentes condições psiquiátricas. Os APA, comercializados desde 1990, mostraram ser mais eficazes no tratamento de sintomas negativos e com menor risco de efeitos extrapiramidais. Nas últimas décadas, os AP têm vindo a ser cada vez mais consumidos, sobretudo pela população idosa. Um estudo conduzido na Escandinávia verificou que as prescrições de AP aumentaram de 16.5 para 17.2 utilizadores em cada 1000 habitantes (+2.4%), entre 2006 e 2016. Na população idosa registou-se o maior consumo nos APT (Højlund et al., 2019).

No idoso estes medicamentos têm vindo a ser utilizados *off-label*, ou seja, em indicações para além das aprovadas pelas agências regulamentares do medicamento (Carton et al., 2015). Refere-se a título de exemplo a sua utilização em substituição dos ansiolíticos pelo seu menor potencial para a sedação e, por isso, menor risco de quedas ou a sua utilização para o tratamento da insónia (Berry et al., 2016; Schroeck et al., 2016). A prescrição *off-label* não permite determinar se um medicamento é clinicamente efetivo e/ou seguro, podendo incrementar o risco de efeitos adversos (Vijay, Becker, & Ross, 2018). O uso *on-label* e *off-label* desta classe de medicamentos pode variar com a idade, sendo que na população idosa a sua utilização *off-label* é cada vez mais comum, sobretudo nas alterações comportamentais e psicológicas associadas à demência (Jester, Hyer, Molinari, Andel, & Rozek, 2018). Em indivíduos com idade igual ou superior a 75 anos no Japão, a prevalência de AP foi superior em idosos com prescrição de medicamentos utilizados no tratamento sintomático das alterações das funções cognitivas, ou seja, com demência diagnosticada (16.4%) do que em indivíduos com demência por diagnosticar (10.7%) (Kuroda et al., 2019).

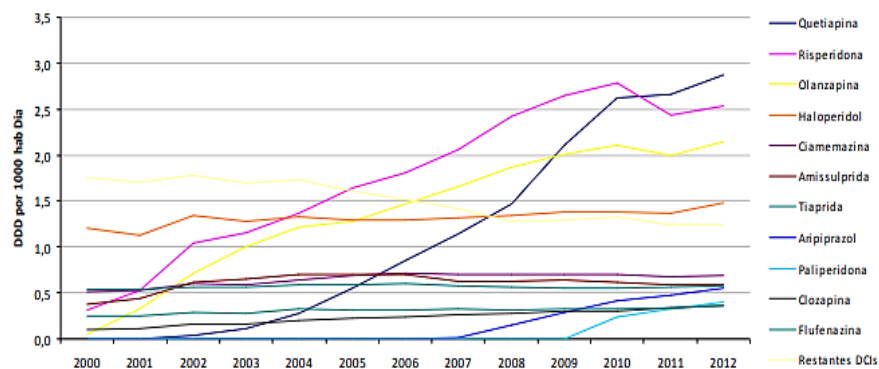
Os AP têm sido descritos como MPI no idoso em diversas listas (Holt, Schmieidl, & Thürmann, 2010). Uma revisão sistemática demonstrou que estes medicamentos têm vindo a ser incluídos nestas listas desde 1991, sendo atualmente considerados potencialmente inadequados sobretudo pelo seu risco de acidente vascular cerebral (AVC) em idosos com demência (Aguiar, Brito, et al., 2019).

Um estudo verificou que cerca de 90% dos doentes com demência utilizavam AP que seriam considerados inadequados segundo estas listas (Van Der Spek et al., 2016). Um outro estudo, realizado em hospitais na Suécia, verificou que 428 doentes com demência (40.9%) utilizavam pelo menos um MPI, com base na EU (7)-PIM (Sönerstam, Sjölander, & Gustafsson, 2017). Estes resultados realçam a importância para a compreensão da utilização de AP no idoso, especificando em que condições são utilizados e que implicações poderão advir da sua utilização nesta população.

### 1.3.1. Tendências de consumo de antipsicóticos em geral e no doente idoso

Como anteriormente mencionado, o consumo de AP tem vindo a aumentar em diversas regiões do globo. Um estudo transversal realizado em 17 países revelou que, entre 2005 e 2014, a prevalência global do uso de AP aumentou em 11 dos 17 países estudados. O aumento registado variou entre 2.6% (para a população com seguro público nos Estados Unidos) e 91.2% (na Colômbia), sendo que os APA foram os mais utilizados. Verificou-se, ainda, que a prevalência e o padrão de prescrição variaram consoante o país, tendo-se verificado que a China (78.2%) registou o maior consumo independentemente da idade comparativamente a todos os países (Hálfðánarson et al., 2017).

Em Portugal, um relatório do INFARMED, I.P. demonstrou que o consumo de AP registou um aumento de 171% (5 DHD para 14 DHD) no período entre 2000 e 2012. Os APT mantiveram os seus níveis de consumo praticamente inalterados ao longo do estudo, tendo os atípicos demonstrado um aumento considerável. Este relatório destaca o consumo de quatro medicamentos: quetiapina, risperidona, olanzapina e haloperidol (**Figura 3**) (Furtado, 2013).



**Figura 3** - Evolução da utilização das principais substâncias ativas (Antipsicóticos) entre 2000 e 2012, Retirado de (Furtado, 2013)

O aumento no consumo de classes terapêuticas pode resultar da comercialização de novas substâncias, enquanto as diferenças entre os países serão provavelmente atribuíveis ao funcionamento e financiamento dos sistemas de saúde (De Groot et al., 2014). Os padrões de utilização podem também variar consoante o grupo etário. Nos idosos, o aumento do consumo desta classe terapêutica tem sido reportado. Em França, o consumo anual de AP nos idosos foi consideravelmente mais elevado, comparativamente ao consumo verificado em crianças e adolescentes (+ 39%) (François Montastruc et al., 2018). Padrões idênticos verificaram-se também na China, em que num total de cerca de 10 milhões de prescrições analisadas entre 2004 a 2014, houve um aumento na prescrição de AP de 2.61% para 3.26% na população idosa (Lao et al., 2017).

### **1.3.2. Perfil de segurança dos antipsicóticos no idoso**

Os APT e APA têm diferentes perfis de efetividade e de segurança (P Gareri, De Fazio, Manfredi, & De Sarro, 2014).

Os APT apresentam maior afinidade para os recetores D<sub>2</sub>, levando a um aumento dos efeitos adversos extrapiramidais, especialmente em idosos. Pelo contrário, os atípicos têm uma vasta gama de locais de ação, incluindo os recetores H<sub>1</sub>, D<sub>4</sub>, 5-HT<sub>2</sub> e D<sub>1</sub>. Contudo, este último grupo parece estar mais associado a efeitos adversos cardiovasculares e metabólicos (Tiller et al., 2008).

A população idosa está particularmente mais suscetível à ocorrência de RAM. Um estudo realizado em lares de idosos determinou a incidência e prevalência de eventos adversos por classe farmacoterapêutica, bem como a proporção destes eventos evitáveis. A classe dos AP foi a que deu origem a mais eventos adversos (n=125; 23%), sendo 72 destes considerados evitáveis (26%), destacando-se por esta razão das restantes classes farmacoterapêuticas (Gurwitz et al., 2000).

No entanto, a prevalência destas RAM pode variar de acordo com o local de prestação de cuidados de saúde. Um estudo retrospectivo realizado em hospitais psiquiátricos na Suíça, entre 2001 e 2010, recolheu informação na plataforma de monitorização de medicamentos *Arzneimittelsicherheit in der Psychiatrie – drug safety in psychiatry* (AMSP) acerca de RAM associadas a medicamentos psicotrópicos, demonstrando que a prevalência de RAM associada à medicação antipsicótica diminuiu em doentes idosos hospitalizados [(>60 anos - RAM = 20283; número doentes com RAM: 362;1.78%, intervalo de

confiança (IC): (1.61 – 1.98)], comparativamente a doentes mais jovens [(≤60 anos - RAM = 843; número doentes com RAM = 8432; 1,32% IC (1.08 – 1.58)] (Greil, Häberle, Schuhmann, Grohmann, & Baumann, 2013).

### **1.3.3. Utilização de antipsicóticos no idoso e eventos adversos cardiovascular**

Entre 1999 e 2004, alguns ensaios clínicos reportaram uma associação entre o uso de APA e a ocorrência de eventos adversos cardiovasculares em idosos com demência (P. P. De Deyn et al., 1999; Peter Paul De Deyn et al., 2004; B. H. et al., 2003; Katz et al., 1999; Street Js et al., 2000). Os dados compilados provenientes de 1,230 idosos com demência apontam para uma incidência de 4% de AVC e ataques isquémicos transitórios (AIT) entre os indivíduos medicados com risperidona, comparativamente a 2% nos medicados com placebo (Wooltorton, 2002). Mais tarde, esta evidência levou a agência reguladora do medicamento americana (*Food and Drug Administration – FDA*) e europeia (*European Medicines Agency – EMA*), a emitir alertas sobre a possível associação entre o uso de AP e os eventos adversos cerebrovasculares. Desta forma, em 2005, os profissionais de saúde foram alertados que os AP apresentavam um risco aumentado de mortalidade em doentes idosos, quando utilizados no tratamento de alterações comportamentais e psicológicas de doentes com demência (US Food and Drug Administration, 2008).

Além dos eventos cerebrovasculares, outros eventos adversos cardiovasculares têm sido reportados para a população idosa e incluem: taquicardia, sístoles atriais extra e ventriculares, prolongamento do intervalo QT<sub>c</sub>, inversão da onda T, depressão do segmento ST e bloqueios atrioventriculares (Gareri et al., 2014). A longo prazo, estes eventos podem conduzir ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares major (*e.g.* enfarte do miocárdio, arritmias ventriculares) e, em última análise, a morte súbita. No entanto, pouco é conhecido sobre qual dos grupos está mais associado a risco de morte em doentes com diagnóstico prévio de doença cardiovascular ou cerebrovascular. Um estudo realizado em Itália, comparou a mortalidade em idosos submetidos a tratamento com AP. Foram criados grupos de novos utilizadores de APA e APT, observando-se os primeiros 6 meses de utilização. O indicador primário selecionado foi o risco de morte associada a interações fármaco-fármaco, verificando-se um rácio de mortalidade de 51.3

por 100 pessoas para os típicos e de 38.5 por 100 pessoas para os atípicos (Sultana et al., 2019).

Para além destes resultados, um outro estudo concluiu que os doentes expostos a AP, quando comparados com doentes não expostos, possuem um risco aumentado de morte súbita cardíaca e de mortalidade por qualquer causa (Murray-Thomas et al., 2013).

O uso de AP com risco elevado e intermédio para efeitos adversos metabólicos, foi demonstrado estar associado à ocorrência de eventos cardiovasculares, nomeadamente de AVC (Szmulewicz, Angriman, Pedroso, Vazquez, & Martino, 2017). A associação de AP com AVC foi igualmente relatada em doentes idosos durante os primeiros 30 dias de tratamento com risperidona [*Odds ratio* ajustado (aOR)=3.5, 95%CI 3.3-4.6] e quetiapina (aOR=2.7, 95% CI 2.0-3.6), (Shin et al., 2013).

O desenvolvimento de torsades des pointes (TdP) com esta classe também tem sido reportado. Num estudo, os AP com risco conhecido de TdP (*e.g.* clorpromazina, tioridazina, haloperidol, pimozida, sulpirida) foram associados a um maior risco de desenvolvimento de TdP [(*Odds ratio* (OR): 4.57; 95% IC: 4.37-4.78)] do que os AP considerados de possível risco (*e.g.* clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, aripiprazol) (OR: 2.58; 95% IC: 2.52-2.64) ou sem classificação de risco de torsades des pointes (*e.g.* melperona, zuclopentixol, flufenazina, levomepromazina, perfenazina) (OR: 2.14; 95% IC: 2.03-2.65). O haloperidol foi o AP com maior risco de TdP, seguido da risperidona, olanzapina e quetiapina. O referido estudo concluiu que a prescrição de AP a idosos deve ter em conta o risco de ocorrência de TdP (Danielsson et al., 2016).

Na **Tabela 1** são detalhados diversos estudos que determinam a prevalência de efeitos adversos após a exposição a AP no idoso, tendo sido privilegiados os eventos adversos do foro cardiovascular e cerebrovascular. Adicionalmente, é ainda demonstrada a associação entre a utilização destes medicamentos e a ocorrência deste tipo de eventos. São igualmente apresentados resultados estratificados pela classificação do AP (APT vs APA) ou de acordo com a denominação comum internacional (DCI), sendo frequente a utilização do haloperidol como grupo de referência (Lambert, Cunningham, Miller, Dalack, & Hur, 2006).

**Tabela 1-** Revisão de estudos onde se estudou a associação entre diversos efeitos adversos cardiovasculares e a exposição a Antipsicóticos em idosos

(Autor, Ano)	Setting, País	Desenho do estudo	População, Número da amostra	Faixa etária	AP (classificação ATC)	Tipo de exposição	Eventos cardiovasculares	Outcomes	Limitações
(D. H. Kim et al., 2017)	Base de dados nacional de doentes internados, 2003 a 2014 País: Estados Unidos	Coorte retrospectivo	Indivíduos após revascularização do miocárdio, cirurgia valvular ou cirurgia combinada (N = 3706). Recém-recebido um único APM após a cirurgia  Depois da atribuição da combinação da <i>score</i> propensiva: a cada grupo com 832	Idade média: 70 anos	<u>AP:</u> -APA (n = 2580) -APT (n = 1126)	Nova exposição a AP, com média de 2 a 3 dias, após cirurgia	-AVC (IC64) -Arritmia (I49.9)	<u>Primária:</u> <u>R99</u> (APA5.4%, APT 5.3%; RD = 0.1%, 95% IC = - 2.1 a 2.3%)  <u>Secundárias:</u> <u>I49.9:</u> (AT: 2.0%; T: 2.2%;RD = 0.0%; 95% IC = -1.4 to 1.4%),  <u>IC64:</u> 32 dos 68 doentes que desenvolveram mudanças no estado mental e anormalidades neurológicas	-Generalização da amostra; Análise sem poder suficiente para detetar associações modestas; não é possível concluir o perfil de segurança do medicamento; Não é possível comparar o risco com o tratamento de longa duração com AP; Se houve um intervalo de tempo entre o início dos eventos adversos e o serviço de altas do hospital, os eventos adversos podem ter precedido o uso de APM ; Nem todos os eventos adversos pode ter sido recolhidos, o que causa uma estimativa baixa no cálculo da diferença do risco;Impossível analisar a frequência do uso de APM antes da admissão ou dos eventos adversos após a alta.

(Krista F. Huybrechts et al., 2012)	Lares em 45 estados entre 2001 to 2005  País: Estados Unidos	Coorte usando bases de dados: <i>Medicaid, Medicare, Minimum Data Set, Online Survey Certification e Reporting data</i>	Residentes elegíveis da base de dados <i>Medicaid</i> entre 2001 a 2005 (N=83959)	Residentes com 65 ou mais anos	<b>AP:</b> <b>APT</b> (haloperidol) <b>APA</b> (aripirazol, olanzapina, quetiapina, risperidona, ziprasidona)	Iniciação do tratamento com AP após admissão no lar	- Enfarte agudo do miocárdio ( <b>I21</b> ) - AVC ( <b>I64</b> ) ou Acidente isquêmico transitório – AIT ( <b>G45.9</b> )	<b>Principais eventos que levam à hospitalização após 180 dias do início de AP</b> <b>APT:</b> - I21 (R= 32) - I64 ou G45.9(R=93) <b>APA:</b> - I21 (R= 403) - I64 ou G45.9 (R=1835) <b>Hazard Ratio (95% IC), Risco desenvolvimento de eventos adversos:</b> <b>- haloperidol</b> I21= 1.23 (0.81–1.86) I64 ou G45.9 = 0.82 (0.65–1.02) <b>-aripirazol</b> I21= 1.07 (0.51–2.23) I64 ou G45.9 = 0.97 (0.70–1.33) <b>-olanzapina</b> I21= 1.03 (0.81–1.32) I64 ou G45.9 = 0.91 (0.81–1.02) <b>- quetiapina</b> I21= 1.02 (0.77–1.34) I64 ou G45.9 = 0.89 (0.79–1.02)	- A presença ou gravidade de condições clínicas importantes ou a qualidade de cuidados foram capturadas de forma incompleta; Poderá existir baixa estimativa das <i>outcomes</i> ; Potencial erro de classificação do <i>status</i> de exposição; Intolerância a medicamentos ou a falha do tratamento pode levar à interrupção do fármaco o que poderia levar a trocas ou a perda de fatores preditores para a ocorrência de eventos adversos.
(Letmaier et al., 2018)	Hospitais Psiquiátricos (N=99)  Países: Alemanha, Áustria e Suíça	Programa de vigilância contínua multicêntrica de medicamentos AMSP ( <i>Arzneimittel sicherheit in</i>	Doentes internados que foram tratados com APM e monitorizados de 1993 a 2011 Diagnósticos possíveis:	65 anos ou mais	<b>APA</b> (amissulprida, clozapina, quetiapina, olanzapina, risperidona) <b>Butirofenonas</b>	Exposição contínua durante o internamento	Tromboembolismo venoso (TEV)- <b>I82</b>	<b>Todos os casos de TEV, n [(por medicamento/grupo de medicamento e o número de doentes monitorizados (N))]:</b> -APA, n=61 (N= 167,855) -Butirofenonas, n=35 (N=72,840) - Fenotiazinas, n= 19 (N= 60,029) - Tioxantenos, n=8 (N= 34,636)	- As taxas de incidência de TEV podem estar subestimadas (subnotificação foi considerada); O TEV geralmente pode não ser reconhecido como uma RAM no tratamento com AP - razão para menores taxas de TEV; Esta reação adversa foi apenas parcialmente avaliada.

		<i>der Psychiatrie)</i>	esquizofrenia, transtornos de humor ou outros (N=264,422)		(melperona, haloperidol, pipamperona) <b>Fenotiazinas</b> (levomepromazina, perazina, protipendil, prometazina) <b>Tioxantenos:</b> (clorprotixene, flupentixol, zuclopentixol)			-Eventos de TEV foram reportados em 89 internados, com um rácio de 34 casos por 100,000 doentes admitidos tratados com AP ou 43 casos por 10,000 pessoas/ano	
(Szmul ewicz et al., 2017)	Base de dados eletrónica num Hospital Universitário de Terceira Idade  País: Argentina	Coorte retrospectivo	Doentes a iniciar APM entre 2002 a 2007, com diagnóstico de demência, principalmente; subdivididos em 3 grupos de acordo com a gravidade do perfil de efeitos colaterais no desenvolvimento de anormalidades metabólicas relacionadas com a doença	<b>Idade média (anos):</b>  Alto risco:71 Intermédio-risco: 75.1 Baixo-risco: 68.7	<b>AP, de acordo com o risco:</b> <b>Alto(a):</b> tioridazina, olanzapina e clozapina <b>Intermédio (I):</b> quetiapina e risperidona <b>Baixo (L):</b> haloperidol, aripiprazol, ziprasidona, trifluoperazina e levomepromazina	Início de APM, entre 2002 e 2007, com um <i>follow-up</i> médio de 36,5 meses	<i>Outcomes</i> <u>Primários:</u> -enfarte agudo do miocárdio ( <b>I21</b> ) -AVC ( <b>I64</b> ) -Doença Arterial Periférica ( <b>I73.9</b> ) - Síndrome Coronária Aguda ( <b>I24.9</b> ) -Novo procedimento de revascularização.	<b>Eventos cardiovasculares Major durante o <i>follow-up</i> para os riscos identificados: (<i>Hazard ratio</i>)</b> <b>Overall:</b> H:2.82 (95% IC, 1.57–5.05) and I: 2.57 (95% IC; 1.43–4.63) considerando o baixo risco como referência <b>Follow up para as <i>outcomes</i> primárias</b> Sobrevivência média(meses): H:90, I:85, L:NA; Incidência (eventos/1000 pessoa/ano): H:58.1, I:49.3; L:18.2 <b>Incidência cumulativa das <i>outcomes</i> (n%) nos diferentes grupos de risco:</b> <b>I21-</b> L: 4(1.8); I: 14(3.01); A:16(5.0) <b>I64</b> – L:9 (4.0); I: 49(10.5); A:55(17.2) <b>I73.9</b> – L: 1 (0,5); I:13 (2.8); A:6(1.9)	- Os dados disponíveis em registos eletrónicos não permitem explicitamente verificar a sua fiabilidade; O tratamento não foi randomizado; Os fatores com impossibilidade de medição não foram controlados; Como este estudo incluiu doentes de apenas um único centro na Argentina, os efeitos potenciais podem ser diferentes de outras populações; A maioria dos doentes incluídos eram idosos e apresentavam diagnóstico de demência; A generalização desses resultados para outras populações pode não ser aceitável.

			cardiovascular;  (N=1,008; Alto-risco:320; Intermédio-risco: 465; Baixo-risco:223					<b>I24.9</b> – L:6 (2.7); I:11(2.4); A:15(4.7) <b>CABG</b> - L:0 (0); I: 1(0.2); A: 4(1.25)	
(Sahlberg et al., 2015)	Registo Nacional Dinamarquês de Doentes; Registo Dinamarquês Médico de Produtos; Registo Nacional da População (entre 1997 e 2011)  País: Dinamarca	Coorte retrospectivo	Cidadãos dinamarqueses que iniciaram o tratamento com AP pela primeira vez entre 1997 e 2011; Principalmente diagnosticados com demência, doença de Parkinson e esquizofrenia  (N= 91 774)	Doentes com ≥ 70 anos  (idade média: 82±7 anos)	<b>APT:</b> clorprotixene, flupentixol, haloperidol, levomepromazina <b>APA:</b> ziprasidona, olanzapina, risperidona e quetiapina	Exposição contínua – início da medicação AP durante o período do estudo	<b>-MACE</b> (compreende a ocorrência de infarto agudo do miocárdio não fatal- <b>I21</b> )	<b>Risco estratificado associado por CVD: MACE endpoint – Rácio de Incidência [95% IC]</b> (referência: N05AX08, sem CVD=1,00, (1.0-1.0)), AP só considerado acima de 1 e com <i>p-value</i> <0.05:  <b>Risperidona, CVD</b> – 1.53, [1.43;1.63]; <b>Levomepromazina, sem CVD</b> – 1.50 [1.38;1.63] <b>Levomepromazina, CVD</b> – 1.84 [1.70;1.99] <b>Haloperidol, sem CVD</b> – 1.44 [1.33;1.55] <b>Haloperidol, CVD</b> – 2.03 [1.89;2.18] <b>Quetiapina, CVD</b> – 1.38 [1.28;1.49] <b>Olanzapina, CVD</b> – 1.34 [1.25;1.44] <b>Vários AP, CVD</b> – 1.47 [1.34;1.61]	- Viés de seleção relacionado com estado socioeconómico e sem comparação com outros estudos observacionais; Embora esta amostra seja ampla, este estudo pode ter baixo poder para concluir algo acerca dos fármacos individuais; Poucos dados em várias variáveis clínicas como a pressão arterial, perfis hematológicos, eletrocardiograma e indicação para o tratamento; Estas variáveis podem ter influenciado os clínicos na prescrição.

								<p><b>Risco estratificado associado à demência: MACE – Rácio de incidência [95% CI]</b>  (referência: N05AX08, sem demência=1,00, (1.0-1.0]),  <u>AP só considerado acima de 1 e com <i>p-value</i> &lt;0.05:</u>  <b>Levomepromazina, sem demência</b> – 1.29 [1.22;1.36]  <b>haloperidol, sem demência</b> – 1.36 [1.29;1.43]  <b>haloperidol, demência</b> – 2.36 [1.05;5.30]</p>
--	--	--	--	--	--	--	--	--

**Legenda - RD:** diferença do risco; **IC:** intervalo de confiança; **APM:** medicação antipsicótica; **TEV:** Tromboembolismo venoso; **RAM:** reação adversa a um medicamento; **HR:** *Hazard Ratio*; **CVA:** acidentes cerebrovasculares; **OR :** *Odds ratio*; **MI:** enfarte do miocárdio; **CABG:** revascularização miocárdia com *bypass*; **CVD:** doença cardiovascular; **MACE:** Eventos adversos cardiovasculares *major*

#### **1.3.4. Papel dos profissionais de saúde na otimização da segurança na utilização de antipsicóticos no idoso**

Considerando os efeitos adversos intrínsecos a esta classe sumariados na secção anterior, com ênfase para os efeitos adversos cardiovasculares (**Tabela 1**), acresce a necessidade de criação de mecanismos de apoio que possam promover o uso responsável e informado do medicamento por parte de todos os intervenientes no ciclo do medicamento.

A evidência clínica sugere que o recurso a ferramentas de suporte à prescrição seria benéfico para otimizar a segurança e efetividade da prescrição de AP no doente idoso (P Gareri et al., 2014). Foram descritos alguns fatores que devem ser avaliados antes de prescrever um AP com vista a maximizar a segurança do doente: história clínica (*e.g.* presença de doença cardiovascular, insuficiência renal e/ou hepática, alterações metabólicas, medicação concomitante e alergias medicamentosas, saúde atual do doente), intervalo QTc no eletrocardiograma, desequilíbrios eletrolíticos (*e.g.* hipocaliemia), história familiar de TdP e uso concomitante de medicamentos associados ao prolongamento do intervalo QTc (Gareri et al., 2014).

Existem algoritmos especificamente desenvolvidos para auxiliar a prescrição de AP, como é o caso do *Québec Algorithme Antipsychotique à Action Prolongée* (QAAPAPLE). Este algoritmo permitiu individualizar a utilização crónica de AP em doentes com perturbações psiquiátricas, baseando-se nas características do fármaco e do doente (*e.g.* resposta terapêutica, ocupação profissional). Na nova configuração do algoritmo, após o primeiro episódio psicótico, a família e o doente são inseridos na decisão clínica para a escolha do AP, participando nesta decisão com informações pertinentes como a medicação concomitante e presença de comorbilidades. Além disso, com as novas sugestões dos clínicos, é considerada também a influência do intervalo inter-dose para o AP, de acordo com o regime posológico que o doente mais beneficiaria (Stip, Abdel-Baki, Roy, Bloom, & Grignon, 2019).

O farmacêutico como elemento integrante de uma equipa multidisciplinar tem sido reconhecido por diversas organizações europeias e internacionais, como a Federação Internacional de Farmacêuticos ou a Organização Mundial de Saúde (Benson, Lucas, Benrimoj, & Williams, 2019; Vardanyan, Mosegui, & Miranda, 2018). A presença e a intervenção do farmacêutico podem contribuir para melhorar a efetividade e segurança

do medicamento, e desta forma, otimizar os resultados clínicos do doente. Além disso, o farmacêutico pode ainda reduzir os custos associados ao medicamento e, conseqüentemente, às RAM (Silva, Ramalho, Luz, Monteiro, & Fresco, 2015).

A utilização das diferentes listas para revisão da medicação são também uma importante ferramenta na identificação de MPI pelo farmacêutico (Cipolle, Strand, & Morley, 1998). Esta intervenção é particularmente útil nos AP. A avaliação do efeito da revisão da medicação na identificação de MPI foi estimada num estudo de intervenção realizado em lares de idosos e centros de dia na Suécia. O farmacêutico identificou PRM, tendo 11.3% destes sido considerados MPI. A intervenção resultou numa diminuição da prescrição de AP como MPI para 7.9% (*p-value* <0.001), demonstrando-se desta forma uma diminuição significativa de MPI fruto da intervenção farmacêutica (Lenander, Bondesson, Viberg, Beckman, & Midlöv, 2018).

#### **1.4. Racional do estudo**

Após esta introdução geral sobre a temática, verificou-se que por um lado os critérios explícitos atualmente utilizados nas listas de MPI adotam uma perspetiva populacional, tendo como tal uma aplicação individual muito limitada se considerarmos a população idosa como uma população heterogénea. Além disso, considerando os fármacos psicoativos como um dos maiores desafios da prática clínica no doente idoso, pela necessidade de individualização da terapêutica para assegurar o balanço benefício-risco, torna-se crucial investir na translação do conhecimento populacional das referidas listas para um conceito mais centrado no doente e que vise não só os fatores associados ao fármaco ou à doença, mas também às características do doente em causa. Desta forma, este estudo pretende numa primeira etapa analisar a realidade atual do consumo dos AP em Portugal, sugerindo uma possível abordagem metodológica de forma a contemplar o consumo na população idosa. Seguidamente, pretende analisar a prevalência de utilização destes medicamentos numa amostra de idosos institucionalizados, avaliando a sua adequação. Por fim, e de forma a dar resposta à verdadeira problemática, compilar e validar indicadores considerados SMART (*sensitive, measurable, attainable, reliable, time-bound*) aquando da prescrição de AP no idoso, que possam futuramente vir a ser implementados na prática clínica por intermédio de novas aplicações eletrónicas como, por exemplo, o *mobile health* (mHealth).

## **1.5. Objetivos e Questões de Investigação**

### **1.5.1. Objetivos**

O estudo tem essencialmente três objetivos principais:

- estudar o consumo de AP em Portugal entre 2008 e 2017, recorrendo à base de dados da agência reguladora do medicamento (INFARMED, IP);
- estudar a prevalência de utilização de AP numa amostra de idosos portugueses institucionalizados;
- compilar e validar uma nova ferramenta que inclua indicadores SMART que permitam auxiliar a prescrição de AP na população idosa, incidindo sobretudo na segurança cardio e cerebrovascular.

Adicionalmente, formularam-se objetivos específicos:

1. Identificar os AP mais consumidos em Portugal, entre 2008 e 2017;
2. Caracterizar a utilização de AP numa amostra de idosos portugueses institucionalizados;
3. Analisar a prevalência de AP como MPI, recorrendo a uma ferramenta de referência (adiante explicitada);
4. Identificar interações AP-fármaco e AP-doença;
5. Analisar a exaustividade dos registos em lares de idosos para monitorização da terapêutica com AP;
6. Analisar a relevância clínica e exequibilidade para utilização nos cuidados de saúde em Portugal dos indicadores SMART selecionados.

### **1.5.2. Questões para Investigação**

Colocaram-se algumas questões de investigação, conforme com os objetivos gerais e objetivos específicos definidos (**Tabela 2**):

**Tabela 2** - Objetivos gerais, objetivos específicos e respetivas questões de investigação

<b>Objetivos gerais</b>	<b>Objetivos específicos</b>	<b>Questões para investigação</b>	<b>Tarefas</b>	<b>Metodologia</b>
Estudar o consumo de AP em Portugal, utilizando uma base de dados e um estudo no terreno	Identificar quais os AP mais consumidos em Portugal, desde 2008 a 2017	-Qual a variação no consumo de AP em Portugal na última década (2008-2017)? -Qual o grupo de AP e quais as substâncias ativas mais consumidas no período de estudo? -Existem diferenças entre regiões, no que respeita ao consumo destes medicamentos?	Caracterizar a evolução do consumo de AP em Portugal	Análise de séries temporais sobre base de dados de consumo do INFARMED
Estudar a prevalência de utilização de AP numa amostra de idosos portugueses institucionalizados	Caracterizar a utilização de AP numa população de idosos	- Serão mais utilizados os APT ou APA? -A frequência da utilização de AP variará? -Será o padrão de utilização dos dados recolhidos no terreno diferentes dos recolhidos em base de dados?	Caracterizar o perfil de utilização de AP no doente idoso	Estudo de campo transversal recorrendo a processos clínicos avaliados retrospectivamente
	Analisar a prevalência de AP como MPI, recorrendo à ferramenta de referência	-Será a inutilização dos doentes idosos propícia à prescrição de MPI?	Avaliar no terreno a prescrição de AP numa amostra de idosos	
	Identificar interações AP-fármaco e AP-doença	-Quais serão os fármacos que terão mais interações com a classe de AP? -Qual o impacto das interações AP-doença nas comorbilidades já existentes?	Avaliar no terreno da prescrição numa amostra de idosos	
	Analisar a exaustividade dos registos em lares de idosos para	-Estarão os registos clínicos dos idosos completos o suficiente para uma	Estudar a exaustividade dos registos clínicos	

	monitorização da terapêutica com AP	monitorização da terapêutica de AP eficaz? -Quais serão os indicadores em falta para a monitorização de AP?		
<p>Compilar e validar uma nova ferramenta que inclua indicadores SMART que permita auxiliar a prescrição de AP na população idosa, incidindo sobretudo na segurança cardio e cerebrovascular</p>	<p>Analisar a relevância e exequibilidade dos indicadores SMART compilados e validados</p>	<p>-Quais os parâmetros descritos na literatura para a prescrição de AP?</p> <p>-Será que a classe de AP possui indicadores gerais para a prescrição ou cada fármaco necessita de parâmetros característicos?</p>	<p>Criar lista exaustiva de indicadores SMART</p>	<p>Revisão da literatura para identificação de indicadores através de artigos científicos e resumo das características do medicamento</p>
		<p>-Qual será o nível de importância de cada indicador para a prescrição de AP?</p> <p>-Serão todos os indicadores exequíveis na prática clínica?</p> <p>-Haverão diferenças em termos de exequibilidade entre países diferentes?</p>	<p>Validar indicadores SMART na prescrição de AP no idoso</p>	<p>Técnica e-Delphi modificada</p>

## Capítulo II – Consumo de Antipsicóticos em Portugal: análise em base de dados

### 2.1. Enquadramento e objetivos

Neste capítulo será apresentado um estudo onde se analisaram as tendências de consumo de AP em Portugal no período compreendido entre 2008 e 2017 e onde se propôs uma alternativa metodológica para ajustar os dados à faixa etária dos idosos (contemplando, assim, algumas indicações *off-label* destes medicamentos). Importa ainda mencionar que parte deste trabalho foi previamente apresentado na Unidade Curricular (UC) de Iniciação à Investigação Científica II (IIC II), ainda que numa versão simplificada de análise direta dos dados, tendo a metodologia de ajuste à população sido fruto da sugestão da arguente externa ao IUEM, que assim passou a integrar a equipa de investigação.

Nesta parte do trabalho propõe-se então a atingir como objetivo estudar o consumo de AP em Portugal entre 2008 e 2017, recorrendo a dados de consumo em ambulatório facultados pela agência reguladora do medicamento (INFARMED, IP).

O trabalho na íntegra e em versão inglesa foi submetido em setembro de 2019 à revista internacional indexada *European Journal of Clinical Pharmacology*. Por esta razão, neste capítulo apresenta-se uma versão muito sucinta desta fase, podendo os detalhes ser consultados no artigo submetido em material suplementar.

**Bernardo C**, Aguiar JP, Gama Marques J, Duarte-Ramos F, Alves da Costa F. Methodological considerations of using standard doses to assess antipsychotic drug consumption: were the elderly consuming lower doses between 2008 and 2017 in Portugal?

## 2.2. Material e Métodos

### 2.2.1. Desenho de estudo

Foi realizado um estudo transversal, utilizando dados de consumo disponibilizados pela Agência Reguladora do Medicamento (INFARMED, I.P.) nos últimos 10 anos (1 de janeiro de 2008 a 31 de dezembro de 2017). Estes dados são fornecidos pelo Centro de Conferências e Faturas e correspondem a uma base de dados referente a medicamentos participados dispensados em regime de ambulatório aos utentes do Serviço Nacional de Saúde e subsistemas públicos em Portugal Continental. O recurso a esta fonte significa que não foram abrangidos os medicamentos utilizados em meio hospitalar.

### 2.2.2. Classificação dos Antipsicóticos

Os AP foram classificados de acordo com o sistema *Anatomical Therapeutic Classification* (ATC) da Organização Mundial de Saúde (OMS) – ATC/DDD Index (World Health Organization, 2018). Os **APT** incluíram a ciamemazina (N05AA06), clorpromazina (N05AA01), flufenazina (N05AB02), flupentixol (N05AF01), haloperidol (N05AD01), levomepromazina (N05AA02), melperona (N05AA03), pimozida (N05AG02), sulpirida (N05AL01), tiaprida (N05AL03), tioridazina (N05AC02), veraliprida (N05AL06) e zuclopentixol (N05AF05); ao passo que os **APA** incluíram a zotepina (N05AX11), ziprasidona (N05AE04), sertindol (N05AE03), risperidona (N05AX08), quetiapina (N05AH04), paliperidona (N05AX13), clozapina (N05AH02), olanzapina (N05AH03), amissulprida (N05AL05) e aripiprazol (N05AX12). Os AP foram ainda divididos com base na sua estrutura química: fenotiazinas com cadeia lateral alifática (N05AA), fenotiazinas com estrutura piperazínica (N05AB), fenotiazinas com estrutura piperidínica (N05AC), derivados de butirofenonas (N05AD), derivados indólicos (N05AE), derivados de tioxantenos (N05AF), derivados de difenilbutilpiperidina (N05AG), diazepinas, oxazepinas, tiazepinas e oxepinas (N05AH), benzamidas (N05AL) e outros AP (N05AX).

### 2.2.3. Análise de dados

A unidade de análise utilizada foi a dose diária definida (DDD), tendo sido convertida em DDD por cada 1000 habitantes (DHD), utilizando a seguinte fórmula:

$$DHD = \frac{DDD \times 1000}{365 \text{ or } 366 \text{ (de acordo com o ano)} \times \text{total de habitantes}}$$

A DHD indica a proporção da população que recebe tratamento diariamente, em medicamentos administrados cronicamente, com um determinado medicamento numa determinada dose média (World Health Organization, 2003). Os dados populacionais foram obtidos do Instituto Nacional de Estatística (INE). Foi utilizada uma regressão linear para estudar as variações no consumo de AP, tendo em conta o declive da reta obtida. No caso de o declive ser positivo (+) seria indicativo de aumento no consumo; sendo em caso negativo (-) indicativo de diminuição no consumo. Os dados foram analisados a nível nacional e estratificados em cinco regiões (Norte, Sul, Centro, Lisboa, Alentejo e Algarve) de acordo com os dados fornecidos pelo INFARMED, I.P.

Recorreu-se a estatística descritiva para apresentar os resultados dos dados de consumo, através de frequências relativas e medidas de dispersão central (média e desvio-padrão), utilizando a representação gráfica sempre que adequado (Microsoft Excel 2016).

#### 2.2.4. Análise de sensibilidade

Dado que este grupo de medicamentos é, por vezes, utilizado *off-label* nos idosos, ajustou-se os resultados para dois grupos etários (<65 anos e ≥65 anos), considerando apenas os fármacos mais consumidos em Portugal (quetiapina, haloperidol, olanzapina e risperidona) entre 2000 e 2012, identificados no relatório do INFARMED, I.P disponibilizado em 2012 (Furtado, 2013). Para o primeiro grupo, considerou-se a DDD definida pela OMS, ao passo que no grupo dos idosos extraiu-se da literatura as doses médias comumente utilizadas (DCU) e considerou-se uma dosagem mínima, intermédia e máxima clinicamente aceites no tratamento de sintomas psicológicos e comportamentais da demência (indicação *off-label*) (Tabela 3) (Pietro Gareri et al., 2014).

Tabela 3 - Doses de AP usadas em indivíduos idosos com demência, Adaptado de Pietro Gareri et al., 2014

Fármaco AP	Dose descrita para a indicação principal (OMS), mg	Dose <i>off-label</i> usada para a demência, mg		
		Mínimo	Intermédio	Máximo
quetiapina	400	25	112.5	200
risperidona	5	0.25	1.1	2
olanzapina	10	5	6.3	7.5
haloperidol	8	0.5	1.3	2

Para esta análise apenas se considerou o período compreendido entre 2009 e 2017, dado que os dados populacionais referentes a 2008 não se encontravam disponíveis no INE. O cálculo ajustado para a dose comumente usada por cada 1000 habitantes (DCH) fez-se com recurso às seguintes fórmulas, considerando o ano em questão e o número de habitantes estratificado pelo grupo etário:

$$\text{DHD} < 65 \text{ anos} = \frac{\text{DDD retirados da OMS} \times 1000}{365 \text{ (ou } 366) \times \text{Total de habitantes com idade} < 65}$$

$$\text{DCH} \geq 65 \text{ anos} = \frac{\text{DCU (min, med ou max)} \times 1000}{365 \text{ (ou } 366) \times \text{Total de habitantes com idade} \geq 65}$$

## **2.3. Resultados**

### **2.3.1. Análise geral do consumo de antipsicóticos**

O consumo de AP, aumentou de 7.9 para 12.8 DHD (+62%) nos últimos 10 anos.

### **2.3.2. Análise do consumo de antipsicóticos por grupos: típicos vs atípicos**

A comparação entre a evolução do consumo de APT e APA) permitiu observar um consumo superior do segundo grupo em relação ao primeiro.

O rácio APA/APT tem vindo a aumentar ao longo dos anos. Se avaliarmos o rácio APA/APT em 2008 e em 2017, deparamo-nos com valores de 1.9 e 3.6, respetivamente. Este dado significa que, se em 2008 os APA eram 1.9 vezes mais consumidos que os APT, então em 2017 os APA foram 3.6 vezes mais consumidos que os APT.

### **2.3.3. Análise do consumo de antipsicóticos por estrutura química**

Em 2008, os grupos Derivados de Butirofenonas (N05AD), Diazepinas, Oxazepinas, tiazepinas e oxepinas (N05AH) e Outros AP (N05AX) destacaram-se com os maiores valores de consumo, tendo-se observado a mesma tendência em 2017.

### **2.3.4. Análise do consumo de antipsicóticos por substância ativa**

Em 2008, o AP mais consumido era a risperidona, tendo havido uma inversão em 2010 até 2017, onde essa posição acabou por ser ocupada pela quetiapina. No entanto,

destacam-se também o haloperidol, a olanzapina e a risperidona, com valores de DHD acima de 1. (**Anexo I**) Os fármacos menos consumidos foram sertindol, zotepina e ziprasidona. A análise da variação do consumo de AP, durante este período, revelou que dez AP sofreram uma variação positiva ( $m > 0$ ) e nove AP sofreram uma variação negativa ( $m < 0$ ) no seu consumo (**Tabela 4**). Apenas três fármacos mantiveram o seu consumo constante ( $m = 0$ ). O fármaco, cujo aumento na utilização foi mais marcado foi a quetiapina ( $m = +0,227$ ). Já a ziprasidona registou o maior declínio ( $m = -0,114$ ).

**Tabela 4** – Taxa de Variação do Consumo de Antipsicóticos entre 2008-2017 (calculada a partir do declive da reta)

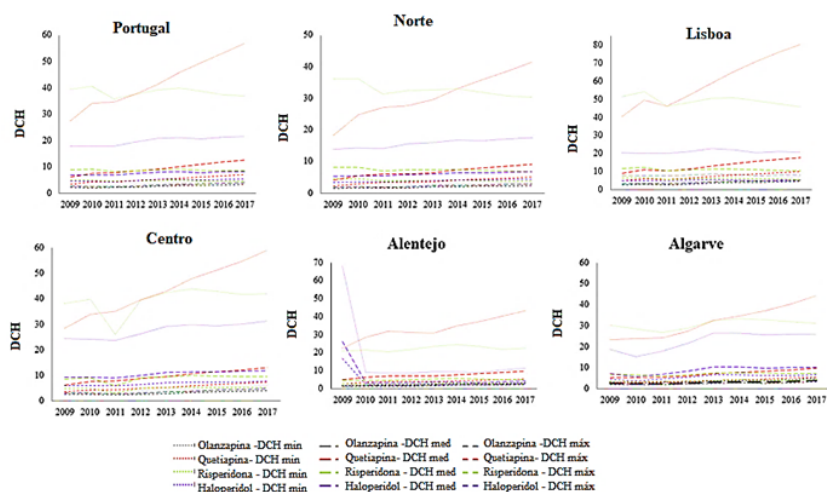
Fármacos	Taxa de Variação	
amissulprida	-0,0054	↓
aripirazol	+0,0586	↑
cloropromazina	-0,0004	↓
clozapina	+0,0199	↑
flufenazina	-0,0092	↓
flupentixol	+0,0009	↑
haloperidol	+0,0297	↑
levomepromazina	-0,0015	↓
melperona	-0,0085	↓
olanzapina	+0,120	↑
paliperidona	+0,108	↑
pimozida	0	=
quetiapina	+0,227	↑
risperidona	-0,0027	↓
sertindol	-0,0005	↓
sulpirida	-0,0031	↓
tiaprida	+0,0015	↑
tioridazina	0	=
veraliprida	0	=
ziprasidona	-0,0114	↓
zotepina	+0,0052	↑
zuclopentixol	+0,0064	↑

### 2.3.5. Análise do consumo de antipsicóticos, estratificado por região

Atendendo à região, em 2008, consumiram-se mais AP na região Centro (9,2 DHD). Em 2017, as regiões onde os AP foram mais consumidos foram as regiões do Alentejo e do Centro com 15,6 DHD e 15,2 DHD, respetivamente. O consumo de APT, em 2008, foi maior na região Centro e, em 2017, os valores eram similares aos da região Norte. Em 2008, os menores valores de consumo APT foram observados em Lisboa, tendo-se, em 2017, mantido como a região com menor consumo. Quanto ao uso de APA, as regiões com maior consumo nos anos de 2008 e 2017 foram Lisboa e o Alentejo, respetivamente. No Algarve e na região Norte registaram-se os menores valores de consumo destes fármacos.

### 2.3.6. Análise de sensibilidade

Após ajustar para os dois grupos etários definidos, observaram-se grandes variações para a DCHmin de quetiapina, risperidona e haloperidol, quando comparadas com o DHD padrão (usando a DDD da OMS) e com o DCHmed e o DCHmáx. A olanzapina não registou diferenças. Considerando o período entre 2009 e 2017, registou-se um aumento do uso de baixas doses de quetiapina (27,43 a 56,96 DCH) e haloperidol (18,00 a 21,55 DCH) no grupo de idosos. No entanto, o uso de baixas doses de risperidona diminuiu no período considerado (de 39,46 para 36,92 DCH) (**Figura 4**). As taxas de variação em termos de DCHmin foram: +3.563 para a quetiapina; +0,525 para o haloperidol; +0,248 para a olanzapina; e -0,189 para risperidona. O consumo de baixas doses destes AP foi maior na região do Alentejo, em 2009, com o haloperidol e na região Centro, em 2017, com a quetiapina.



**Figura 4** - Evolução do consumo de Antipsicóticos entre 2009 e 2017: ajustado para idade e dose

## **Capítulo III – Consumo de Antipsicóticos em Portugal: análise no terreno**

### **3.1. Enquadramento e objetivos**

Recorrendo a duas coortes de indivíduos idosos, selecionados em duas residências séniores, foram extraídos os dados de registos clínicos dos residentes que cumprissem os critérios de elegibilidade pré-definidos. Foi estudada a prevalência de utilização de AP nesta amostra, bem como aplicados critérios que definem determinados medicamentos como sendo potencialmente inadequados. Importa mencionar que parte dos resultados foram apresentados UC de IIC II, bem como em quatro congressos, quer sob a forma de comunicação oral, quer sob a forma de poster. Os resumos apresentados nestes congressos, bem como as publicações subsequentes em revistas científicas indexadas são facultados sob a forma de anexo (**Anexos III e IV**).

Este capítulo do projeto pretende estudar a prevalência de utilização de AP numa amostra de idosos portugueses institucionalizados; propondo-se como objetivos específicos: (a) caracterizar a utilização de AP numa amostra de idosos portugueses institucionalizados; (b) avaliar a prevalência de utilização de AP como MPI, recorrendo à ferramenta PIMbase; (c) identificar interações AP-fármaco e AP-doença; e (d) analisar a exaustividade dos registos em lares de idosos para monitorização da terapêutica com AP.

## **3.2. Material e Métodos**

### **3.2.1. Desenho do estudo**

Realizou-se um estudo transversal, que decorreu entre setembro de 2018 e maio de 2019.

### **3.2.2. Amostra (Residências Sênior)**

As residências selecionadas localizam-se na zona Sul do país, sendo ambas instituições privadas e com a designação de estruturas residenciais para pessoas idosas (ERPI). Estas instituições não integram a Rede Nacional de Cuidados Continuados. De forma a manter o anonimato das instituições participantes, serão referidas ao longo do trabalho como residência A e residência B.

A residência A tem capacidade para 60 utentes e conta com a colaboração de diversos profissionais: enfermeiros, médicos, auxiliares (limpeza e ação médica), psicólogos, diretor técnico, fisioterapeutas, operacionais de cozinha e assistentes de manutenção. No ano de 2018, a média de novas entradas foi de 3,25 utentes por mês.

A residência B funciona como estrutura para internamento ou como centro de dia, de acordo com a necessidade dos utentes. Tem capacidade para 68 utentes e inclui como profissionais: enfermeiros, auxiliares (ação direta, serviços gerais, cozinheiros, ajudantes de cozinha), fisioterapeutas, médicos, técnicos superiores (incluindo, diretor técnico), administrativos, lavadeiras, motoristas e jardineiros. No ano de 2018, a média de novas entradas foi de 1,38 utentes por mês.

### **3.2.3. População (Amostra de utentes)**

Utentes com idade  $\geq 65$  anos de ambas as residências, foram convidados a participar no estudo. Aquando do convite, foi entregue a cada utente um folheto onde se encontrava descrito o objetivo do estudo, bem como a metodologia utilizada. Os utentes foram incluídos no estudo se: apresentassem pelo menos um AP nos seus registos farmacoterapêuticos; e se aceitassem participar no estudo (mediante assinatura de uma declaração de consentimento informado – **Anexo II**).

Para estimar a dimensão da amostra utilizou-se o programa informático *EPI INFO*. Considerou-se uma prevalência do fenómeno (utilização de AP por utentes institucionalizados em residências séniores) de 38,7%, um intervalo de confiança de 95%

e um erro beta de 3%. Desta forma, estimou-se ser necessário recrutar 114 utentes no conjunto das duas estruturas (Aguiar, Costa, da Costa, Leufkens, & Martins, 2019).

#### **3.2.4. Definição da medida de resultados**

As principais medidas de resultados definidas foram a prevalência de utilização de AP na amostra em estudo e a prevalência desses medicamentos classificados como potencialmente inadequados. Para este último, utilizou-se a ferramenta PIMbase e, por forma a incluir as interações fármaco-doença, utilizou-se também os critérios STOPP.

Adicionalmente, calculou-se a frequência de interações fármaco-fármaco (nomeadamente as que incluem os AP), dando ênfase às definidas como sendo clinicamente relevantes (graves e contraindicadas) (Castilho, Reis, Borges, Siqueira, & Miasso, 2018). Para a identificação das interações fármaco-fármaco, utilizou-se o *Drug Interaction Checker*, ferramenta disponível no MEDSCAPE, tendo-se registado as interações totais, as contraindicadas, as graves e as que necessitam de monitorização frequente (Medscape, 2019). Como esta plataforma não contempla todos os fármacos, recorreu-se ao resumo das características do medicamento (RCM) para completar a informação potencialmente omissa.

A exaustividade dos registos clínicos foi também analisada, definindo-se como elevada (valores em falta <1%), média (valores em falta entre 1 e 15%) e baixa (valores em falta >15%) (Verdasca, Costa, Ramos, Murteira, & Miranda, 2019).

#### **3.2.5. Recolha de informação**

Os dados foram recolhidos a partir dos registos clínicos dos utentes, quer manual quer informaticamente por consulta do registo clínico. Foram recolhidos dados sociodemográficos (*e.g.* idade, género), clínicos (*e.g.* número de comorbilidades, tipo de comorbilidades, análises clínicas) e farmacoterapêuticos (*e.g.* nome do medicamento, via de administração, dosagem e frequência), tendo posteriormente sido recodificados. Especificamente e, de acordo, com estudos prévios baseados na monitorização cardiovascular durante a utilização AP, foram recolhidas as seguintes variáveis: história cardiovascular prévia, função renal, função hepática, valores de pressão arterial, frequência cardíaca, eletrocardiograma (ECG), glicémia em jejum, colesterol total, colesterol HDL e LDL (*Low Density Lipoproteins*), e triglicérideos (Shulman, Miller, Misher, & Tentler, 2014).

Para caracterizar o perfil farmacoterapêutico do utente em relação à toma de AP, foram recolhidas as seguintes variáveis: número de AP usados por doente, grupo a que pertence (típico vs atípico), regime da toma (*e.g.* diária, em situações ocasionais - SOS).

Para cada utente foi calculado o risco cardiovascular, utilizando a ferramenta *online Framingham Coronary Heart Disease Risk Score* (US Department of Health and Human Services, 2013). Para esta estimativa foram utilizados os seguintes dados: sexo, pressão arterial sistólica, colesterol total, colesterol HDL (*high-density lipoproteins*), presença de medicamentos antihipertensores e hábitos tabágicos. Este *score* estima o risco de desenvolvimento de doença coronária (incluindo enfarte agudo do miocárdio – EAM – ou morte por doença coronária) nos 10 anos seguintes. De acordo com a percentagem obtida, o risco cardiovascular foi classificado como: muito reduzido (<10%), reduzido ( $\geq 10-15\%$ ), intermédio (16-20%) e elevado ( $\geq 21\%$ ). Para utentes com idade superior a 79 anos ou que apresentassem história prévia de diabetes ou de doença cardiovascular, foi automaticamente considerado o risco como elevado (D’Agostino, Pencina, Massaro, & Coady, 2013).

O investigador analisou os dados do utente desde o momento da admissão. Para avaliação da exaustividade recolheram-se as seguintes variáveis: idade, sexo, comorbilidades, função renal, função hepática, posologia (*e.g.* *i.d.*, *b.i.d.*), frequência (*e.g.* diária, semanal, em episódios agudos), via de administração, alergias, lípidos, história familiar, estado de saúde do utente percebido pelo enfermeiro, ionograma, ECG, valores de pressão arterial, peso, medicação antipsicótica anterior e o formato do registo de informação (em papel ou eletrónico). Os dados foram extraídos de forma a priorizar as variáveis descritas na literatura (Pietro Gareri et al., 2014; Shulman et al., 2014).

### **3.2.6. Análise de dados**

A análise dos dados foi feita com recurso a estatística descritiva, onde as variáveis numéricas foram expressas como média e desvio padrão ( $\sigma$ ) e as variáveis categóricas como frequências relativas. A análise foi efetuada no Microsoft Excel 2016.

Para calcular a principal medida de resultados, AP como MPI, e restantes medidas de resultados foram utilizadas as seguintes fórmulas:

$$\text{Prevalência de AP} = \frac{\text{Utentes com um ou mais AP}}{\text{Número total de utentes}} \times 100$$

$$\text{Prevalência de AP como MPI} = \frac{\text{Utentes com um ou mais AP como MPI}}{\text{Número total de utentes}} \times 100$$

$$\text{Prevalência de interações AP – fármaco} = \frac{\text{Utentes com uma ou mais interações AP–fármaco}}{\text{Número total de utentes}} \times 100$$

$$\text{Prevalência de interações AP – doença} = \frac{\text{Utentes com uma ou mais interações AP–doença}}{\text{Número total de utentes}} \times 100$$

### 3.2.7. Ética e confidencialidade dos dados

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética do Instituto Universitário Egas Moniz (Processo nº 658; **Anexo III**).

### 3.3. Resultados

#### 3.3.1. Características da população

Dos 126 residentes identificados, apenas 59 eram elegíveis para o estudo (**Figura 5**).

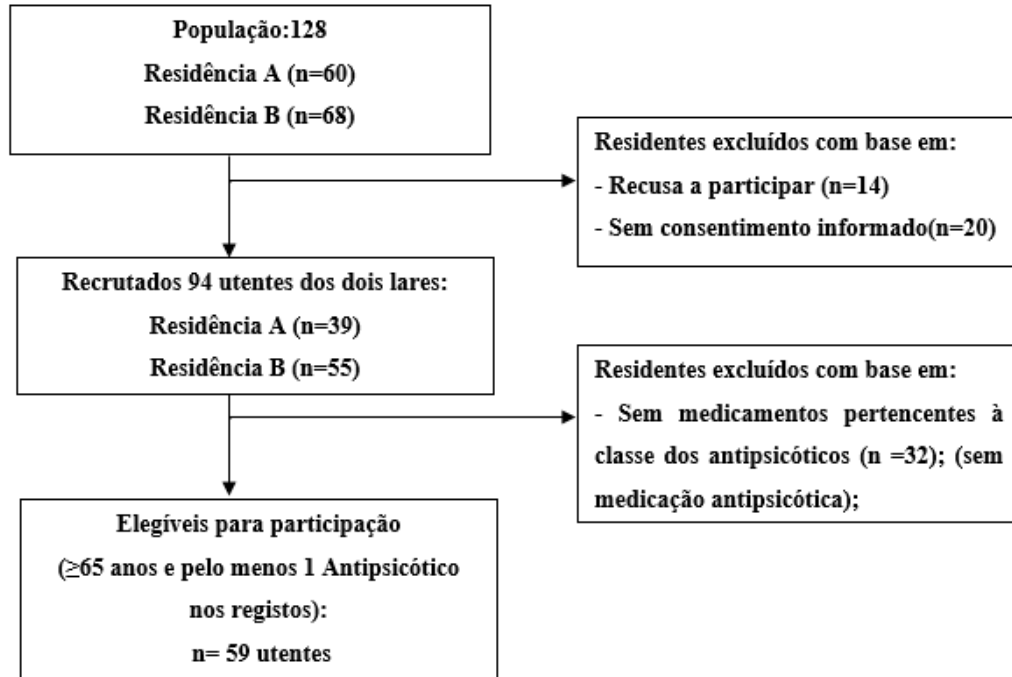


Figura 5 - Fluxograma do estudo nas Residências Seniores

A **Tabela 5** regista as principais características dos utentes elegíveis. A média de idades foi de  $83.7 \pm 7.18$  anos, sendo 20.3% (n=12) dos residentes do sexo masculino. Dos diagnósticos presentes no registo clínico, a hipertensão arterial (55.9%; n=33), a história de fraturas (22.0%; n=13) e a depressão (22.0%; n=13) foram as comorbilidades mais frequentes, sendo que cada utente apresentou uma média de  $4.8 \pm 2.9$  comorbilidades. Os utentes utilizaram uma média de  $10.2 \pm 5.28$  medicamentos, sendo os antidepressivos (72.8%; n=43) a classe farmacoterapêutica mais consumida. Nesta amostra, 37.3% (n=22) apresentavam doença cardiovascular, sendo que na maioria dos utentes se obteve um risco cardiovascular elevado (86.4%; n=51). Adicionalmente, cerca de 45 (76.3%) residentes apresentavam demência.

Tabela 5- Características da população incluída no estudo

Características	Amostra total (n=59)
Idade, média $\pm\sigma$	83.7 $\pm$ 7.18
Sexo masculino, n (%)	12 (20.3)
Número de comorbilidades, média $\pm\sigma$	4.8 $\pm$ 2.90
Comorbilidades, n (%)	
Hipertensão	33 (55.9)
História fraturas	16 (27.1)
Dislipidémias	13 (22.0)
Depressão	12 (20.3)
Diabetes mellitus tipo 2	10 (16.9)
Número de medicamentos, média $\pm\sigma$	10.2 $\pm$ 5.28
Número classes de farmacoterapêuticas, n (%)	8.42 $\pm$ 4.11
Classes farmacoterapêuticas, n (%)	
Antidepressores	43 (72.8)
Medicamentos para as alterações de função cognitiva	36 (61.0)
Antihipertensores	32 (54.2)
Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos	27 (45.8)
Laxantes	24 (40.7)
Número de suplementos alimentares, média $\pm\sigma$	0.33 $\pm$ 0.70
Demência, n(%)	45 (76.3)
História de doença cardiovascular prévia, n (%)	22 (37.3)
Framingham Score, n (%)	
Muito reduzido	6 (10.2)
Reduzido	1 (1.69)
Intermédio	0 (0.0)
Elevado	51 (86.4)

### 3.3.2. Prevalência de utilização de antipsicóticos, incluindo como medicamento potencialmente inadequado

Em relação à população teórica contemplada (94 utentes), 46,1% (n=59) utilizava AP. Mais de metade dos doentes (59.3%; n=36) utilizavam APA e cerca de metade utilizava entre 2-3 AP em simultâneo (44.1%; n=26). A maioria da amostra utilizava-os diariamente (61.0%; n=36) e 36.9% (n=19) utilizava diariamente e em SOS. O fármaco mais utilizado foi a quetiapina (43.9%; n=29), seguida do haloperidol (16.9%; n=10) e da risperidona (16.9%; n=10) (**Tabela 6**).

A maioria dos doentes utilizava pelo menos um MPI (61.7%; n=58), sendo a média de 4.3 $\pm$ 2.2 MPI por doente. Os AP classificados como MPI foram encontrados em 59.6% (n=56), sendo o mais prevalente a quetiapina (57.6%; n=34). O AP com implicações cardiovasculares mais frequentemente observado foi o haloperidol (18.6%; n=11) (**Tabela 6**).

**Tabela 6** - Frequência da toma de antipsicóticos, tipo de antipsicóticos, números de antipsicóticos utilizados e fármacos utilizados e antipsicóticos como MPI

Caracterização do perfil farmacoterapêutico da toma de AP	Amostra total (n=59)
<b>Tipo de AP, n (%)</b>	
AP típico	6 (10.2)
AP atípico	36 (59.3)
AP típico + AP atípico	17 (28.8)
<b>Número de AP utilizados, n (%)</b>	
1 AP	32 (54.2)
2-3 AP	26 (44.1)
> 4 AP	1 (1.69)
<b>Fármaco utilizado, n (%)</b>	
quetiapina	34 (57.6)
haloperidol	11 (18.6)
risperidona	10 (16.9)
ciamemazina	8 (13.5)
olanzapina	5 (8.47)
<b>Frequência da toma, n (%)</b>	
Diária	36(61.0)
SOS	4 (6.78)
Diária + SOS	19 (36.9)
<b>Medicamentos potencialmente inadequados</b>	
<b>MPI total média±σ</b>	4.3±2.2
<b>AP como MPI ±σ</b>	1.3±0.7
<b>AP com implicações cardiovasculares, n(%)</b>	
haloperidol	11 (18.6)
clozapina	5 (8.5)
<b>AP como MPI, n (%)</b>	
quetiapina	56 (94.9)
haloperidol	34 (57.6)
risperidona	11 (18.6)
	10 (16.9)

### 3.3.3. Prevalência de interações clinicamente relevantes, incluindo interações antipsicótico-doença e antipsicótico-fármaco

A quase totalidade dos doentes incluídos apresentava pelo menos uma interação fármaco-fármaco (n=56; 94,9%), tendo-se registado uma média de  $6.9 \pm 7.8$  interações por utente. Relativamente às interações AP-fármaco, foram encontradas um total de 169 interações (média de  $2.9 \pm 2.3$  por utente), tendo sido registadas em 55,3% (n=52) dos utentes. A maioria (83.4%; n=141) foi classificada como interações que necessitam de monitorização frequente, principalmente por aumentarem o risco de sedação (56.7%; n=80). As interações clinicamente relevantes foram encontradas em 11.9% dos utentes, em que três (1.8%) se classificaram como contraindicações e 17 (10.1%) como interações graves (**Anexo IV**). Entre as interações consideradas, verificou-se o envolvimento de 16 classes farmacoterapêuticas diferentes (**Tabela 7**), sendo a mais frequente a dos antidepressivos (27.2%; n=46), seguida das benzodiazepinas (22.4%; n=38). A quetiapina foi o AP mais envolvido nestas interações (45.6%; n=77), seguido pelo haloperidol com

37 interações (21.9%). A quetiapina registou 7 (9.1%) interações graves associadas a um risco de diminuição significativa do efeito de outros medicamentos e o haloperidol interações com resultantes risco de aumento do intervalo QTc (10.8%; n=4). As interações AP-doença foram registadas em 49 utentes (52.0%), com uma média de 1,1±0,6 interações por utente. A interação AP-demência foi a mais prevalente (n=45; 91.8%), sendo normalmente associada a um aumento do risco de AVC. A segunda interação mais registada neste grupo foi a conjugação da toma de AP com história prévia de fraturas (n=16;32.6%).

**Tabela 7 - Interações fármaco-fármaco, antipsicótico-fármaco e antipsicótico-doença**

Características	Amostra total (n=59)
<b>Interações fármaco-fármaco</b>	
Total média ±σ	6.9±7.8
<b>Interações AP-fármaco</b>	
Total média ±σ	2.9±2.3
<b>Total média, n(%)</b>	
Contraindicadas	3 (1.8)
Graves	17 (10.1)
Alvo de monitorização	141 (83.4)
Minor	1 (0.6)
Não classificadas	7 (4.14)
<b>Classes farmacoterapêuticas envolvidas, n(%)</b>	
AP + benzodiazepinas	46 (27.2)
AP + antidepressores	38 (22.4)
AP+ AP	18 (10.6)
<b>Interações AP-doença</b>	
Total, n(%)	49 (52.0)
Total média ±σ	1.1±0.6
<b>Tipo de interações, n(%)</b>	
AP + Demência	45 (91.8)
AP + História de Fraturas	16 (32.6)

### 3.3.4. Análise à exaustividade dos registos clínicos

Os registos clínicos encontravam-se na sua maioria em formato eletrónico (54,3%; n = 27). As variáveis em que a exaustividade foi considerada elevada foram: idade (0%; n = 0), sexo (0%; n = 0), comorbilidades (0%; n = 0), estado geral de saúde (0%; n = 0), registos dos valores da pressão arterial (0,02%; n = 1) e frequência da toma dos medicamentos (0,03%; n = 2). A exaustividade média foi observada para registos medicação antipsicótica anterior (10,2%; n = 6). No entanto, a maioria das variáveis analisadas apresentaram baixa exaustividade: função hepática (33,9%; n = 20), função renal e lípidos (35,6%; n = 21), dose (39,0%; n = 23), ionograma (42,4%; n = 25), peso

(66,1%; n = 39) e ECG (96,6%; n = 57). A forma farmacêutica e história familiar (100%; n = 0) não foram encontradas em nenhum registo clínico.

## Capítulo IV – Indicadores SMART para otimizar a prescrição de antipsicóticos em Portugal

### 4.1. Enquadramento e objetivos

Com o aumento do consumo desta classe farmacoterapêutica (estudo em base de dados) e todos os desafios inerentes à toma destes medicamentos pelo utente idoso (*e.g.* prescrição inadequada, interações AP-fármaco e AP-doença), surge a necessidade de criação de estratégias que otimizem a prescrição de AP. De acordo com os dados recolhidos do estudo apresentado no Capítulo II, juntamente com a revisão da literatura apresentada no Capítulo I, foram selecionados quatro fármacos para o estudo aqui apresentado: **quetiapina, olanzapina, aripiprazol e haloperidol**. Os indicadores foram selecionados especificamente para cada um dos fármacos e divididos em: indicadores relacionados com o doente; e em indicadores relacionados com o fármaco. Cada um dos indicadores SMART foi apresentado a um painel de peritos para posterior validação, através de uma técnica de e-Delphi. Foi pedido aos participantes que classificassem a relevância clínica destes indicadores e também a sua exequibilidade na prática clínica, referindo-se neste último ponto especificamente à acessibilidade à informação necessária.

O objetivo deste capítulo é assim compilar e validar uma nova ferramenta que inclua indicadores SMART que permita auxiliar a prescrição de AP na população idosa, incidindo sobretudo na segurança cardiovascular.

## 4.2. Material e Métodos

### 4.2.1. Seleção dos indicadores

Após a análise de consumo, foram selecionados os três fármacos mais consumidos entre 2008-2017: a quetiapina, a olanzapina e o haloperidol. O aripiprazol foi também um dos fármacos selecionados, por possuir tanto características dos APT como dos APA, apresentando desta forma um mecanismo de ação único interessante de aprofundar. Os indicadores foram selecionados com base em artigos científicos e informação constante do resumo das características do medicamento. Estes indicadores surgem no sentido de garantir a segurança na utilização destes fármacos na população idosa, de forma a aumentar a sensibilidade na previsão da ocorrência de eventos cardiovasculares. Estes indicadores são maioritariamente fatores que devem ser tidos em consideração aquando da prescrição e da monitorização de AP e que foram identificados como fatores que poderão modificar o risco associado ao desenvolvimento de eventos cardiovasculares.

### 4.2.2 Técnica de Delphi modificada – e-Delphi

O painel Delphi pode ser caracterizado como um método que visa facilitar a comunicação em grupo, de forma a tornar eficaz a resolução de um problema complexo. Atualmente, este processo existe em duas formas distintas: a versão convencional (exercício de Delphi), sendo um processo presencial ou por envio de correio em que os participantes respondem em lápis e papel a um questionário desenvolvido para o efeito (Linstone & Turoff, 2002).

No presente estudo, optou-se por utilizar a técnica de Delphi modificada, sendo a sua maior vantagem a aplicação de um questionário aberto, que permite a constante evolução da lista (*e.g.* pela inclusão de novos indicadores) ao longo de rondas consecutivas que pretendem atingir o consenso entre os participantes. Esta técnica permitiu também avaliar a relevância dos indicadores selecionados na prática clínica (Aljamal, Ashcroft, & Tully, 2016; Bourne, Shulman, & Jennings, 2018). A substituição por modelos *online*, em vez de formato em papel, pode ter vantagens sobretudo no que concerne à rapidez do processo, bem como, aos custos associados ao mesmo (Avery et al., 2005).

Esta técnica foi aplicada, por exemplo, para a validação dos critérios STOPP/START. O processo compreendeu duas rondas e 18 peritos, e foi realizado através de correio eletrónico (Gallagher et al., 2008).

#### **4.2.3. Recrutamento de peritos**

Os profissionais de saúde escolhidos permitiram avaliar a pertinência da inclusão dos indicadores selecionados com base na sua experiência diária com doentes idosos e no risco de ocorrência de eventos adversos. O painel de peritos foi escolhido de acordo com a sua especialidade, tendo a seleção sido feita considerando os médicos que mais comumente poderão prescrever AP, onde se incluem os psiquiatras, os neurologistas, e os especialistas em Medicina Interna; renovar a prescrição, onde se incluem sobretudo especialistas em Medicina Geral e Familiar; e aqueles que terão mais tendência a avaliar doentes com patologia cardiovascular prévia, onde se incluem os cardiologistas; e, por último, os farmacologistas clínicos pelo seu papel determinante na compreensão dos mecanismos de ação dos fármacos estudados. Além de peritos na prescrição desta classe, os farmacêuticos foram igualmente incluídos dado o seu papel na avaliação do balanço benefício-risco dos medicamentos, estando igualmente envolvidos no processo de validação da prescrição médica e dispensa ao doente, bem como epidemiologistas pelo seu papel no estudo dos determinantes de doença, e farmacoepidemiologistas, pelo seu papel acima de tudo na farmacovigilância. Além disso, a proporção de participantes das diferentes especialidades foi tida em consideração para evitar viés de resposta. Foram convidados 450 peritos no total (a nível nacional e internacional), com vista a obter uma amostra de conveniência de 100 peritos.

#### **4.2.4. Recolha de informação**

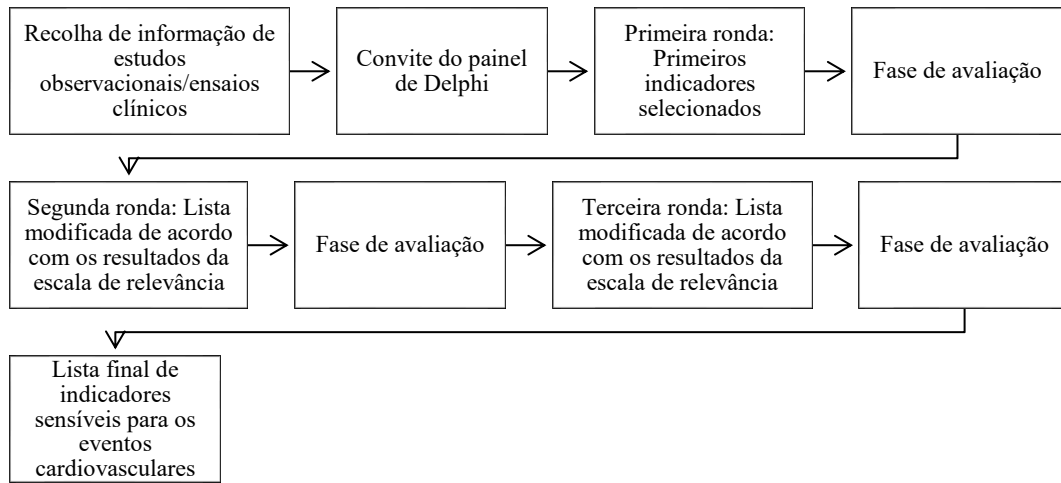
Os peritos foram convidados por correio eletrónico, onde a participação foi condicionada à assinatura de um consentimento informado (**Anexo VI**), como previsto pelos requisitos éticos. O convite por correio eletrónico apresentou todas as informações sobre o estudo, incluindo os seus objetivos, instruções relativas ao preenchimento do questionário e à escala de avaliação dos indicadores. Cada participante recebeu um código alfanumérico para introduzir no início do questionário para que o mesmo ficasse disponível, permitindo igualmente a verificação de resposta em todas as rondas. Após o convite ter sido enviado, o participante teve 20 dias para responder, tendo sido enviados lembretes semanais. Os indicadores, bem como as perguntas, foram disponibilizados num questionário eletrónico

desenvolvido através do *software One Click Survey* (Centre for Social Informatics, at the Faculty of Social Sciences, 2019). O questionário foi dividido em três partes. Na secção 1, foram recolhidas as características *baseline* dos participantes. Na secção 2, foram formuladas três questões para cada fármaco (uma para avaliar a relevância clínica e duas para avaliar a exequibilidade) e na secção 3, uma questão para avaliação da relação benefício-risco dos quatro fármacos (**Anexo VII**).

Foram considerados dois painéis: (a) um painel para avaliar a relevância clínica dos indicadores (onde se incluíram todos os participantes); e (b) um painel para avaliar a exequibilidade dos indicadores (onde apenas prescritores, quer a nível nacional quer internacional, foram incluídos). O painel que avaliou a relevância clínica dos indicadores, utilizou uma escala de importância: “1-Muito importante”, “2-Importante”, “3-Nem importante nem pouco importante”, “4-Pouco importante” e “5-Nada importante”.(Garland, 1991) A avaliação da aplicabilidade na prática clínica, baseou-se em entender com que frequência as informações necessárias estão disponíveis (1- Sempre; 2- Frequentemente; 3- Às vezes; 4- Raramente; 5-Nunca) ou podem ser obtidas por pedido a terceiros (1 -Muito fácil; 2- Parcialmente fácil; 3 – Nem fácil nem difícil; 4- Parcialmente difícil; 5-Difícil).

Foi previsto que durante a primeira ronda do painel e-Delphi poderiam ser sugeridos novos indicadores pelos participantes. Após o final de cada ronda, a equipa de investigação analisaria então os resultados e incorporaria as alterações necessárias para dar início à ronda seguinte. Considerou-se ainda que caso um indicador gerasse imediatamente consenso após a primeira ronda, seria desde logo retido. Assim, nas rondas seguintes, apenas os indicadores que não obtiveram consenso e os novos indicadores sugeridos foram incluídos. Para obter consenso, em relação à relevância o indicador teria de obter um nível de consenso  $\geq 75\%$  e/ou pontuação na escala de importância  $\leq 2$  (Keeney, Hasson, & McKenna, 2006). Para a exequibilidade, optou-se por uma análise mais descritiva, pelo que se analisou a exequibilidade por país (Portugal *versus* Outros países) e por especialidade [Psiquiatria *versus* Medicina Interna *versus* Medicina Geral e Familiar *versus* outras especialidades (1ªronda: Gerontologia e Cardiologia; 2ªronda: Farmacologia, Gerontologia, Cardiologia, Neurologia e Medicina Paliativa)]. Na primeira ronda eliminaram-se os indicadores classificados como sempre disponíveis e que, se necessário, fossem considerados muito fáceis em termos de solicitação, escolhidos por  $\geq 75\%$  da amostra.

Na **Figura 6**, é apresentada uma representação esquemática das etapas da técnica de e-Delphi.



**Figura 6** - Etapas previstas para a Técnica e-Delphi

As variáveis sociodemográficas recolhidas para caracterização dos participantes foram o sexo, a idade, o grau de habilitações, a especialidade, os anos de experiência, possuir (ou não) a competência de prescrição e o país onde exercia (no momento do preenchimento do questionário).

#### 4.2.5. Análise dos dados

A análise dos dados foi efetuada no *software One Click Survey* versão 19.08.21, que permite a extração direta dos dados analisados de forma descritiva. As variáveis numéricas foram expressas como média e desvio padrão) e as variáveis categóricas como frequências relativas. A análise da exequibilidade complementar (por país e por especialidade) foi realizada no Microsoft Excel 2016.

### 4.3. Resultados

#### 4.3.1. Indicadores selecionados

Cada fármaco possui indicadores com fundamentação específica para a sua escolha, sendo que alguns indicadores são comuns entre os AP selecionados. Os indicadores comuns apresentados para os quatro fármacos foram a idade, função renal, função hepática, comorbilidades e ECG. Para cada fármaco foram ainda selecionados indicadores específicos (**Tabela 8**).

**Tabela 8** - Indicadores SMART específicos por cada fármaco

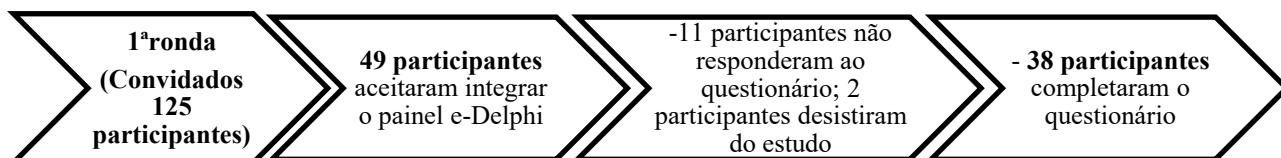
Fármaco	Indicadores SMART
haloperidol	Medicação concomitante; Presença de distúrbios eletrolíticos ( $K^+$ e $Mg^{2+}$ )
olanzapina	Hiperglicémia/Diabetes; Peso (BMI > 30); Presença dislipidémia; Risco Cardiovascular (elevado)
quetiapina	Risco cardiovascular (elevado); Risco metabólico (avaliação do perfil metabólico do doente: peso, glicémia e lípidos); Presença hiperglicémia/diabetes; Presença dislipidemia; Valores de pressão arterial (hipotensão ortostática)
aripiprazol	Sexo; História de hábitos tabágicos; Risco cardiovascular (elevado); Presença de hiperglicémia/diabetes; Peso (BMI > 30)

No total, no início foram propostos 36 indicadores, 7 para o haloperidol, 9 para a olanzapina, 10 para a quetiapina e 10 para o aripiprazol (**Anexo VIII**).

### 4.3.2. Técnica e-Delphi

#### 4.3.2.1. Primeira ronda - Características *baseline* dos participantes

Na primeira ronda deste estudo e-Delphi 49 peritos aceitaram participar, tendo dois desistido e 11 não responderam, perfazendo um total de 38 peritos que completaram a primeira ronda (**Figura 7**).



**Figura 7** - Fluxograma: Painel e-Delphi 1ªronda

O painel que avaliou a relevância clínica foi constituído maioritariamente por participantes do sexo feminino (57,8%; n=22), tendo idades compreendidas entre 30-39 anos (39,5%; n=15). Quanto ao grau de habilitações, metade possuía o grau de doutor (50%; n=19), e 50% (n=19) teria 10 anos ou menos de experiência. Maioritariamente os peritos deste painel eram da especialidade de Medicina Interna (26,5%; n=15), seguida da Farmácia Clínica (13,1%; n=5). A maioria dos peritos (n=23; 60.5%) exercia em Portugal, ainda que a amostra total tenha sido recrutada entre 11 países diferentes. A maioria dos participantes prescrevia medicamentos (58%; n=22). Participaram 22 respondentes no painel que pretendia avaliar a exequibilidade no terreno. Apenas oito eram do sexo masculino (36,4%) e a quase metade dos peritos estava inserida no grupo etário dos 30 aos 39 anos (40,9%; n=9). Tal como no painel anterior, a especialidade de

medicina interna foi a mais frequente (45,4%; n=10). Verificou-se que 31,8% (n=7) tinham o grau de mestre e 31,8% (n=7) o grau de doutor. Metade (50%; n=11) exercia há 10 anos ou menos e 72,7% (n=16) trabalham atualmente em Portugal (**Tabela 9**).

**Tabela 9-** Características sociodemográficas dos participantes – Painel Relevância e Exequibilidade

Características sociodemográficas	Painel de avaliação da Relevância clínica (n=38)	Painel de avaliação da Exequibilidade no terreno (n=22)
<b>Sexo (missing values: 0%)</b>		
Masculino	42,1%(n=16)	63,6%(n=14)
Feminino	57,8% (n=22)	36,4% (n=8)
<b>Idade (anos) (missing values: 0%)</b>		
20-29	13,1% (n=5)	18,2% (n=4)
30-39	39,5% (n=15)	40,9% (n=9)
40-49	21,1%(n=8)	13,6%(n=3)
50-59	15,9%(n=6)	18,2%(n=4)
≥60	10,5%(n=4)	9,10%(n=2)
<b>Nível de educação (missing values: 0%)</b>		
Licenciatura	21,1% (n=8)	27,2% (n=6)
Mestrado	23,7% (n=9)	31,8% (n=7)
Doutoramento	50,0% (n=19)	31,8% (n=7)
Outro	5,26% (n=2)	9,10% (n=2)
<b>Especialidade (missing values: 0%)</b>		
Medicina Interna	26,3%(n=10)	45,4%(n=10)
Farmácia Clínica	13,1%(n=5)	0,00% (n=0)
Psiquiatria	10,5%(n=4)	18,1%(n=4)
Medicina Geral e Familiar	10,5%(n=4)	13,6%(n=3)
Farmacologia	10,5%(n=4)	0,00% (n=0)
Epidemiologia e Saúde Pública	10,5%(n=4)	0,00% (n=0)
Gerontologia	7,89%(n=3)	13,6%(n=3)
Cardiologia	5,26%(n=2)	9,10%(n=2)
Não específica	5,26%(n=2)	0,00% (n=0)
<b>Anos de experiência (missing values: 0%)</b>		
10 anos ou inferior	50,0%(n=19)	50,0%(n=11)
>10 a 20 anos	26,3%(n=10)	22,7%(n=5)
>20 anos	23,7% (n=9)	27,3% (n=6)
<b>Prescritor (missing values: 0%)</b>		
Sim	57,9% (n=22)	100% (n=22)
Não	42,1% (n=16)	0,00% (n=0)
<b>País onde atualmente exerce (missing values: 0%)</b>		
Portugal	60,5%(n=23)	72,7%(n=16)
Reino Unido	7,89%(n=3)	0,00% (n=0)
Finlândia	5,26%(n=2)	0,00% (n=0)
Suíça	5,26%(n=2)	9,10%(n=2)
Bélgica	2,63%(n=1)	4,54%(n=1)
Argentina	2,63%(n=1)	0,00% (n=0)
Holanda	2,63%(n=1)	4,54%(n=1)
França	2,63%(n=1)	4,54%(n=1)
Itália	2,63%(n=1)	0,00% (n=0)
Macedónia	2,63%(n=1)	4,54%(n=1)
Alemanha	2,63%(n=1)	0,00% (n=0)
Canadá	2,63%(n=1)	0,00% (n=0)

### 4.3.2.2. Resultados da primeira ronda

Durante a primeira ronda foram propostos 38 indicadores para análise da relevância e exequibilidade. Quanto à avaliação da relevância clínica, 24 indicadores (63,15%) obtiveram consenso, dos quais 83,3% (n=20) foram considerados importantes e 16,7% (n=4) muito importantes no momento da prescrição. O fármaco para o qual se verificou um maior nível de consenso foi a olanzapina, com 80% (n=8) dos indicadores validados pelo painel de peritos. O aripiprazol obteve consenso em apenas 30% (n=3) dos indicadores propostos (**Tabela 10**).

**Tabela 10** - Relevância dos indicadores SMART pela técnica e-Delphi: 1ªronda

Farmácios/ Indicadores	haloperidol, grau de relevância (n,%; Média ± σ)	olanzapina, grau de relevância (n,%; Média ± σ)	quetiapina, grau de relevância (n,%; Média ± σ)	aripiprazol, grau de relevância (n,%; Média ± σ)
Idade	<b>Importante</b> , (n=22, 58%; 1.5±0.7)	<b>Muito importante</b> , (n=22, 58%; 1.4±0.6)	<b>Importante</b> , (n=14, 37%; 1.6±0.8)	<b>Importante</b> , (n=18, 49%; 1.6±0.8)
Função Renal	<b>Sem consenso</b> , (2.2±0.9)	<b>Importante</b> , (n=19, 50%;2.0±0.9)	<b>Sem consenso</b> , (2.6±1.2)	<b>Sem consenso</b> , (2.4±1.0)
Função Hepática	<b>Importante</b> , (n= 17, 45%; 2.0±0.9)	<b>Importante</b> , (n=16, 42%; 1.9±0.8)	<b>Importante</b> , (n=15, 39%; 1.9±0.8)	<b>Sem consenso</b> , (2.2±0.9)
Comorbilidades	<b>Importante</b> , (n=21, 55%; 1.5±0.6)	<b>Muito importante</b> , (n=24, 63%; 1.4±0.5)	<b>Importante</b> , (n=21, 55%; 1.5±0.6)	<b>Importante</b> , (n=13, 35%; 1.6±0.8)
Electrocardiograma	<b>Importante</b> , (n=18, 47%; 1.6±0.6)	<b>Sem consenso</b> , (n=22; 58%; 2.1±0.7)	<b>Importante</b> , (n=21, 55%; 2.0±0.7)	<b>Sem consenso</b> , (2.2±0.8)
Distúrbios eletrolíticos (K+ and Mg 2+)	<b>Importante</b> , (n= 15, 39%; 1.9±0.9)			
Medicação concomitante	<b>Muito Importante</b> , (n=28, 74%; 1.3±0.7)	<b>Importante</b> , (n=18, 47%; 1.6±0.6)	<b>Muito Importante</b> , (n=24, 63%; 1.4±0.5)	
Diabetes/Hiperglicémia		<b>Importante</b> , (n=13, 34%;1.9±0.9)	<b>Sem consenso</b> , (2.1±0.8)	<b>Sem consenso</b> , (2.3±0.9)
Peso		<b>Importante</b> , (n=18, 47%;2.0±0.9)		<b>Sem consenso</b> , (2.4±0.8)
Metabolismo lipídico		<b>Sem consenso</b> , (n=19, 50%; 2.2±1.0)	<b>Sem consenso</b> , (2.3±0.9)	
Risco cardiovascular		<b>Importante</b> , (n=22, 58%; 1.8±0.7)	<b>Importante</b> , (n=20, 53%; 1.9±0.7)	<b>Importante</b> , (n=20, 54%; 2.0±0.8)
Pressão arterial			<b>Importante</b> , (n=23, 61%; 2.0±0.8)	
Risco metabólico			<b>Sem consenso</b> , (2.2±0.9)	
Sexo				<b>Sem consenso</b> , (3.3±1.2)
Hábitos Tabágicos				<b>Sem consenso</b> , (3.4±1.1)
<b>Total de indicadores com consenso, por fármaco (n,%)</b>	<b>6 (85,6%)</b>	<b>8 (80%)</b>	<b>7 (63,6%)</b>	<b>3 (30%)</b>
<b>Total de indicadores com consenso, geral (n,%)</b>	<b>24 (63,15%), 20 (83,3%) – importantes e 4 (16,7%) - muito importantes</b>			

**Grau de relevância:** Sem consenso e a incluir na segunda ronda, se: nível de consenso <75% (Keeney et

al., 2006) e/ou nível de relevância médio: >2

Quanto à avaliação da exequibilidade no terreno, comparando Portugal (n=16) com outros países (n=6), dos 38 indicadores propostos, independentemente do fármaco, foram considerados como frequentemente disponíveis na prática clínica 23 (60,5%) dos indicadores, sendo que a maioria dos indicadores avaliados por outros países também foram considerados como frequentemente disponíveis (n=22; 57,9%). No caso de estes não se encontrarem disponíveis na prática clínica, o painel que exercia em Portugal, considerou que 31 dos 38 (81,6%) seriam parcialmente fáceis de requisitar. Por outro lado, quanto aos outros países, a maioria dos indicadores propostos (n=25; 65,8%) seriam muito fáceis de aceder quando não disponíveis (**Tabela 11**).

**Tabela 11** - Exequibilidade clínica: Portugal *versus* outros países (1ªronda)

Fármaco/ Indicadores	Acesso dos indicadores na prática clínica				Disponibilidade de aquisição dos indicadores na prática clínica			
	Portugal, n=16 (média±σ)	Acessibilidade	Outros países, n=6 (média±σ)	Acessibilidade	Portugal, n=16 (média±σ)	Facilidade de aquisição	Outros países, n=6 (média±σ)	Facilidade de aquisição
<b>haloperidol</b>								
Idade	1,00±0,00	Sempre	1,50±0,76	Frequentemente	1,19±0,39	Muito fácil	1,00±0,00	Muito fácil
Função Renal	2,19±0,81	Frequentemente	1,33±0,47	Sempre	2,00±1,00	Parcialmente fácil	1,50±0,50	Parcialment e fácil
Função Hepática	2,12±0,86	Frequentemente	1,33±0,74	Sempre	2,12±0,93	Parcialmente fácil	1,50±0,50	Parcialment e fácil
Comorbilidades	1,62±0,70	Frequentemente	1,33±0,47	Sempre	2,12±0,60	Parcialmente fácil	1,33±0,47	Muito fácil
Eletrocardiograma	2,37±0,78	Frequentemente	1,50±0,76	Frequentemente	2,81±1,01	Nem fácil nem difícil	1,50±0,50	Parcialment e fácil
Distúrbios Eletrolíticos	2,31±0,77	Frequentemente	1,67±0,94	Frequentemente	2,31±0,98	Parcialmente fácil	1,50±0,50	Parcialment e fácil
Medicação concomitante	1,81±0,81	Frequentemente	1,00±0,00	Sempre	2,06±0,75	Parcialmente fácil	1,50±0,76	Parcialment e fácil
<b>olanzapina</b>								
Idade	1,06±0,24	Sempre	1,00±0,00	Sempre	1,12±0,33	Muito fácil	1,00±0,00	Muito fácil
Função Renal	2,06±0,66	Frequentemente	1,50±0,50	Frequentemente	1,93±0,90	Parcialmente fácil	1,33±0,47	Muito fácil
Função Hepática	2,12±0,60	Frequentemente	1,67±0,74	Frequentemente	2,00±0,87	Parcialmente fácil	1,33±0,47	Muito fácil
Comorbilidades	1,62±0,70	Frequentemente	1,17±0,37	Sempre	1,93±0,55	Parcialmente fácil	1,33±0,47	Muito fácil
Hiperglicémia/ Diabetes	2,18±0,63	Frequentemente	1,33±0,47	Sempre	2,00±0,71	Parcialmente fácil	1,17±0,37	Muito fácil
Peso	2,81±1,13	Às vezes	1,50±0,76	Frequentemente	2,43±0,93	Parcialmente fácil	1,17±0,37	Muito fácil
Medicação concomitante	2,00±0,79	Frequentemente	1,00±0,00	Sempre	2,06±0,55	Parcialmente fácil	1,33±0,47	Muito fácil
Eletrocardiograma	2,62±0,60	Às vezes	1,67±0,74	Frequentemente	2,50±0,93	Nem fácil	1,17±0,37	Muito fácil

						nem difícil		
Metabolismo lipídico	2,87±1,05	Às vezes	2,33±0,74	Frequentemente	2,31±0,77	Parcialmente fácil	1,50±0,50	Parcialment e fácil
Risco cardiovascular	2,56±0,86	Às vezes	1,50±0,50	Frequentemente	2,43±0,93	Parcialmente fácil	1,50±0,50	Parcialment e fácil
<b>quetiapina</b>	<b>Portugal, n=16 (média±σ)</b>	<b>Acessibilidade</b>	<b>Outros países, n=6 (média±σ)</b>	<b>Acessibilidade</b>	<b>Portugal, n=16 (média±σ)</b>	<b>Facilidade de aquisição</b>	<b>Outros países, n=6 (média±σ)</b>	<b>Facilidade de aquisição</b>
Idade	1,12±0,33	Sempre	1,17±0,37	Sempre	1,12±0,33	Muito fácil	1,00±0,00	Muito fácil
Função Renal	1,87±0,60	Frequentemente	1,83±0,69	Frequentemente	1,87±0,78	Parcialmente fácil	1,33±0,47	Muito fácil
Função Hepática	1,87±0,60	Frequentemente	1,50±0,76	Frequentemente	1,94±0,75	Parcialmente fácil	1,33±0,47	Muito fácil
Comorbilidades	1,81±0,63	Frequentemente	1,00±0,00	Sempre	1,81±0,63	Parcialmente fácil	1,17±0,37	Muito fácil
Hiperglicémia/ Diabetes	2,25±0,75	Frequentemente	1,33±0,47	Sempre	1,88±0,60	Parcialmente fácil	1,00±0,00	Muito fácil
Pressão arterial	1,75±0,83	Frequentemente	1,17±0,37	Sempre	1,50±0,61	Parcialmente fácil	1,00±0,00	Muito fácil
Medicação concomitante	1,87±0,70	Frequentemente	1,00±0,00	Sempre	1,94±0,55	Parcialmente fácil	1,33±0,47	Muito fácil
Eletrocardiograma	2,69±0,77	Às vezes	1,50±0,76	Frequentemente	2,37±0,86	Parcialmente fácil	1,17±0,37	Muito fácil
Metabolismo lipídico	2,56±0,93	Às vezes	2,50±0,76	Às vezes	2,31±0,98	Parcialmente fácil	1,50±0,50	Parcialment e fácil
Risco cardiovascular	2,56±0,93	Às vezes	1,83±1,06	Frequentemente	2,37±0,86	Parcialmente fácil	1,50±0,50	Parcialment e fácil
Risco metabólico	2,75±0,83	Às vezes	2,00±1,41	Frequentemente	2,43±0,86	Parcialmente fácil	1,83±1,07	Parcialment e fácil
<b>aripiprazol</b>	<b>Portugal, n=16 (média±σ)</b>	<b>Acessibilidade</b>	<b>Outros países, n=6 (média±σ)</b>	<b>Acessibilidade</b>	<b>Portugal, n=16 (média±σ)</b>	<b>Facilidade de aquisição</b>	<b>Outros países, n=6 (média±σ)</b>	<b>Facilidade de aquisição</b>
Idade	1,06±0,24	Sempre	1,17±0,37	Sempre	1,06±0,24	Muito fácil	1,00±0,00	Muito fácil
Função Renal	1,81±0,81	Frequentemente	1,83±0,69	Frequentemente	1,81±0,95	Parcialmente fácil	1,33±0,47	Muito fácil
Função Hepática	2,06±0,90	Frequentemente	2,00±0,81	Frequentemente	1,81±0,95	Parcialmente fácil	1,50±0,50	Parcialment e fácil
Comorbilidades	1,81±0,73	Frequentemente	1,17±0,36	Sempre	1,81±0,63	Parcialmente fácil	1,50±0,50	Parcialment e fácil
Sexo	1,12±0,33	Sempre	1,83±1,46	Frequentemente	1,12±0,33	Muito fácil	1,00±0,00	Muito fácil
História de hábitos tabágicos	2,12±0,86	Frequentemente	2,17±1,34	Frequentemente	1,75±0,75	Parcialmente fácil	1,17±0,37	Muito fácil
Eletrocardiograma	2,56±0,70	Frequentemente	1,67±0,74	Frequentemente	2,31±1,04	Parcialmente fácil	1,33±0,74	Muito fácil
Hiperglicémia/ Diabetes	2,12±0,93	Frequentemente	1,83±1,07	Frequentemente	1,81±0,81	Parcialmente fácil	1,17±0,37	Muito fácil
Risco cardiovascular	2,69±0,68	Às vezes	1,50±0,76	Frequentemente	2,31±0,84	Parcialmente fácil	1,67±0,74	Parcialment e fácil
Peso	2,56±1,12	Às vezes	1,67±0,74	Frequentemente	2,06±0,97	Parcialmente fácil	1,00±0,00	Muito fácil

Os prescritores com a especialidade de Psiquiatria indicaram para 39,5% dos indicadores, que estavam sempre disponíveis, afirmando que 44,1% seriam muito fáceis de solicitar quando não disponíveis. Para a especialidade de Medicina Interna, os peritos

consideraram 38,7% que os indicadores SMART estão, em maioria, frequentemente disponíveis na prática clínica, e quando não disponíveis 47,9% dos indicadores seriam parcialmente fáceis de requisitar. Por fim, os peritos incluídos na especialidade de Medicina Geral e Familiar classificaram 47,4% dos indicadores como, na maioria das vezes, frequentemente disponíveis na prática clínica, afirmando que quando não disponíveis, seriam parcialmente fáceis de adquirir na prática clínica (44,7%). Os indicadores propostos para os quatro fármacos foram classificados como frequentemente disponíveis na prática clínica por todas as especialidades inquiridas, sendo ainda referidos como parcialmente fáceis de requisitar quando não disponíveis (**Tabela 12**).

**Tabela 12** - Exequibilidade clínica: por especialidade clínica (1ªronda)

Psiquiatria (n=4)		Medicina Interna (n=10)		Medicina Geral e Familiar (n=3)		Outras especialidades (n=5)	
Geral		Geral		Geral		Geral	
Acessibilidade, (%)		Acessibilidade, (%)		Acessibilidade, (%)		Acessibilidade, (%)	
Sempre	39,5	Sempre	35,5	Sempre	38,6	Sempre	46,3
Frequentemente	28,9	Frequentemente	38,7	Frequentemente	47,4	Frequentemente	32,1
Às vezes	19,7	Às vezes	20,3	Às vezes	14,0	Às vezes	17,4
Raramente	9,2	Raramente	5,3	Raramente	0,0	Raramente	2,6
Nunca	2,6	Nunca	0,3	Nunca	0,0	Nunca	1,6
Facilidade de aquisição, (%)		Facilidade de aquisição, (%)		Facilidade de aquisição, (%)		Facilidade de aquisição, (%)	
Muito fácil	44,1	Muito fácil	37,6	Muito fácil	40,4	Muito fácil	50,5
Parcialmente fácil	28,9	Parcialmente fácil	47,9	Parcialmente fácil	44,7	Parcialmente fácil	45,3
Nem fácil nem difícil	7,9	Nem fácil nem difícil	11,1	Nem fácil nem difícil	13,2	Nem fácil nem difícil	3,7
Parcialmente difícil	13,8	Parcialmente difícil	3,4	Parcialmente difícil	1,8	Parcialmente difícil	0,5
Muito difícil	5,3	Muito difícil	0,0	Muito difícil	0,0	Muito difícil	0,0
Por fármaco, (média ± σ)		Por fármaco, (média ± σ)		Por fármaco, (média ± σ)		Por fármaco, (média ± σ)	
<b>haloperidol</b>		<b>haloperidol</b>		<b>haloperidol</b>		<b>haloperidol</b>	
Acessibilidade	1,86±0,91	Acessibilidade	1,77±0,85	Acessibilidade	1,80±0,87	Acessibilidade	1,63±0,86
Facilidade de aquisição	1,88±0,97	Facilidade de aquisição	1,90±0,93	Facilidade de aquisição	2,19±0,96	Facilidade de aquisição	1,74±0,91
<b>olanzapina</b>		<b>olanzapina</b>		<b>olanzapina</b>		<b>olanzapina</b>	
Acessibilidade	2,04±1,00	Acessibilidade	2,03±0,93	Acessibilidade	1,77±0,94	Acessibilidade	1,78±0,94
Facilidade de aquisição	2,00±0,96	Facilidade de aquisição	1,87±0,86	Facilidade de aquisição	1,77±0,88	Facilidade de aquisição	1,54±0,87
<b>quetiapina</b>		<b>quetiapina</b>		<b>quetiapina</b>		<b>quetiapina</b>	
Acessibilidade	2,07±1,03	Acessibilidade	1,98±0,91	Acessibilidade	1,79±0,95	Acessibilidade	1,78±0,91
Facilidade de aquisição	1,92±0,92	Facilidade de aquisição	1,79±0,83	Facilidade de aquisição	1,64±0,85	Facilidade de aquisição	1,51±0,82

aripiprazol		aripiprazol		aripiprazol		aripiprazol	
Acessibilidade	1,94± 1,03	Acessibilidade	1,92± 0,97	Acessibilidade	1,67± 0,96	Acessibilidade	2,00± 0,97
Facilidade de aquisição	1,76± 0,98	Facilidade de aquisição	1,66± 0,85	Facilidade de aquisição	1,60± 0,90	Facilidade de aquisição	1,44± 0,86

Os indicadores considerados como sempre disponíveis e muito fáceis de solicitar, por  $\geq 75\%$  dos peritos foram a idade e o sexo, pelo que não foram propostos para a segunda ronda. O painel de peritos sugeriu 23 novos indicadores no conjunto dos quatro fármacos (Tabela 13), sendo comuns para todos os seguintes indicadores: efeitos adversos previamente descritos, *status* cognitivo no momento da prescrição, indicação para a prescrição e avaliação benefício-risco (Anexo IX).

Tabela 13 - Indicadores SMART sugeridos pelo painel de peritos específicos durante a 1ªronda

Fármaco	Indicadores SMART
haloperidol	Fragilidade/Risco de queda; Presença de doença de Parkinson
olanzapina	Fragilidade/Risco de queda; Risco cerebrovascular (elevado para desenvolvimento de doença cerebrovasculares)
quetiapina	Fragilidade/Risco de queda; Risco cerebrovascular
aripiprazol	Resposta clínica e tolerabilidade anterior a AP; Risco cerebrovascular Medicação anterior; Medicação concomitante

Assim para segunda ronda, foram propostos 37 indicadores para avaliação da relevância clínica e 56 para avaliação da exequibilidade na prática clínica.

#### 4.3.2.3. Segunda ronda - Características *baseline* dos participantes

Aceitaram participar na segunda ronda 126 participantes, dos quais 3 desistiram e 31 acabaram por não completar o questionário, obtendo-se desta forma 92 peritos na segunda ronda (Figura 8).



Figura 8 – Fluxograma: Painel e-Delphi 2ªronda

Atendendo às características do painel da relevância clínica, a maioria pertencia ao sexo masculino (53,3%; n=49) e 39,1% (n=36) pertencia ao grupo etário compreendido entre os 30 e os 39 anos. A maioria dos participantes apresentava o grau de doutor (43,5%; n=40) e 43,4% (n=40) teria 10 anos ou menos de prática clínica. Sessenta e quatro peritos

(69,6%) eram prescritores. Participaram nesta ronda peritos de 10 especialidades e de 18 países diferentes, em que as especialidades mais comuns foram a Medicina Interna (25,0%; n=23) e a Psiquiatria (25,0%; n=23). Portugal foi o país onde a maioria dos peritos exercia no momento do estudo (55,4%; n=51). Em relação ao painel da exequibilidade no terreno, foi constituído por 64 participantes, todos eles confirmando ser prescritores. Trinta e sete por cento (n=24) eram do sexo feminino e a maioria dos peritos estavam tinham idades compreendidas entre 30 e os 39 anos (39,1%; n=25). Medicina interna foi a especialidade mais frequente (35,9%; n=23), e a detenção do grau de mestre (40,6%; n=26), com experiência inferior ou igual a 10 anos (46,9%; n=30). Neste painel, os peritos exerciam em 12 países diferentes, mas Portugal, à semelhança do painel da relevância clínica, foi o país onde a maioria dos peritos exercia ativamente no momento da resposta (65,6%; n=42) (Tabela 14).

Tabela 14 - Características sociodemográficas dos participantes – Painel Relevância e Exequibilidade

Características sociodemográficas	Painel de avaliação da Relevância clínica (n=92)	Painel de avaliação da Exequibilidade no terreno (n=64)
<b>Sexo (missing values: 0%)</b>		
Masculino	53,3%(n=49)	62,5%(n=40)
Feminino	46,7% (n=43)	37,5% (n=24)
<b>Idade (anos) (missing values: 0%)</b>		
20-29	15,2% (n=14)	17,1% (n=11)
30-39	39,1% (n=36)	39,1% (n=25)
40-49	16,3%(n=15)	14,1%(n=9)
50-59	14,1%(n=13)	10,9%(n=7)
≥60	15,2%(n=14)	18,7%(n=12)
<b>Nível de educação (missing values: 0%)</b>		
Licenciatura	16,3% (n=15)	18,7% (n=12)
Mestrado	34,8% (n=32)	40,6% (n=26)
Doutoramento	43,5% (n=40)	34,4% (n=22)
Outro	5,43% (n=5)	6,25% (n=4)
<b>Especialidade (missing values: 0%)</b>		
Psiquiatria	25,0%(n=23)	34,3%(n=22)
Medicina Interna	25,0%(n=23)	35,9%(n=23)
Farmácia Clínica	15,2%(n=14)	0,00% (n=0)
Farmacologia	10,0%(n=9)	3,12%(n=2)
Gerontologia	9,78%(n=7)	9,37%(n=6)
Medicina Geral e Familiar	6,52%(n=6)	9,37% (n=6)
Epidemiologia e Saúde Pública	5,43%(n=5)	0,00% (n=0)
Cardiologia	2,17%(n=2)	3,12%(n=2)
Neurologia	2,17%(n=2)	3,12% (n=2)
Medicina Paliativa	1,09%(n=1)	1,56%(n=1)
<b>Anos de experiência (missing values: 0%)</b>		
10 anos ou inferior	43,4%(n=40)	46,9%(n=30)
>10 a 20 anos	27,1%(n=25)	23,4%(n=15)
>20 anos	29,3% (n=27)	29,7% (n=19)
<b>Prescritor (missing values: 0%)</b>		
Sim	69,6% (n=64)	100% (n=64)

Não	30,4% (n=28)	0,00% (n=0)
<b>País onde atualmente exerce (missing values: 0%)</b>		
<b>Portugal</b>	55,4%(n=51)	65,6%(n=42)
<b>Itália</b>	5,43%(n=5)	6,25%(n=4)
<b>Bélgica</b>	5,43%(n=5)	6,25%(n=4)
<b>Reino Unido</b>	4,35%(n=4)	3,12%(n=2)
<b>Finlândia</b>	3,26%(n=3)	1,56% (n=1)
<b>Canadá</b>	3,26%(n=3)	1,56%(n=1)
<b>Espanha</b>	3,26%(n=3)	0,00% (n=0)
<b>Eslovénia</b>	3,26%(n=3)	0,00% (n=0)
<b>França</b>	3,26%(n=3)	4,69%(n=3)
<b>Alemanha</b>	2,17%(n=2)	1,56% (n=1)
<b>Austrália</b>	2,17%(n=2)	0,00% (n=0)
<b>Suíça</b>	2,17%(n=2)	4,69%(n=3)
<b>Argentina</b>	1,09%(n=1)	0,00% (n=0)
<b>Holanda</b>	1,09%(n=1)	1,56%(n=1)
<b>Estados Unidos da América</b>	1,09%(n=1)	0,00% (n=0)
<b>Macedónia</b>	1,09%(n=1)	1,56%(n=1)
<b>Dinamarca</b>	1,09%(n=1)	0,00% (n=0)
<b>Noruega</b>	1,09%(n=1)	1,56%(n=1)

#### 4.3.2.4. Resultados da segunda ronda

Entre os 37 indicadores submetidos a avaliação da relevância clínica, obteve-se consenso em 59,4% deles (n=22). Entre esses, 19 (86,3%) foram considerados importantes e três (13,6%) muito importantes. O fármaco que gerou maior consenso foi o haloperidol, para o qual 83,3% (n=5) dos indicadores foram consensualizados pelos peritos, sendo a função renal o único indicador para o qual não foi possível atingir o consenso. O aripiprazol obteve consenso em apenas 41,7% dos indicadores propostos. A olanzapina gerou consenso para os indicadores: indicação para a prescrição, fragilidade/risco de queda, risco cerebrovascular, avaliação benefício-risco e efeitos adversos prévios aos AP. Por fim a quetiapina, obteve consenso para os indicadores seguintes: indicação para a prescrição, efeitos adversos prévios aos AP, *status* cognitivo no momento da prescrição, risco cerebrovascular, fragilidade/risco de queda e avaliação benefício-risco (**Tabela 15**).

**Tabela 15** - Indicadores SMART: grau de consenso em relação à relevância

Fármacos/ Indicadores	haloperidol, grau de relevância (n,%; Média $\pm$ $\sigma$ )	olanzapina, grau de relevância (n,%; Média $\pm$ $\sigma$ )	quetiapina, grau de relevância (n,%; Média $\pm$ $\sigma$ )	aripiprazol, grau de relevância (n,%; Média $\pm$ $\sigma$ )
Função Renal	Sem consenso, (2.4 $\pm$ 0.9)		Sem consenso, (2.6 $\pm$ 1.2)	Sem consenso, (2.5 $\pm$ 1.2)
Indicação para a prescrição	<b>Importante</b> , (n=55, 60%; 1.5 $\pm$ 0.7)	<b>Importante</b> , (n=32, 35%; 1.5 $\pm$ 0.6)	<b>Importante</b> , (n=35, 38%; 1.5 $\pm$ 0.6)	<b>Importante</b> , (n=27, 30%; 1.6 $\pm$ 0.7)
Fragilidade/ Risco de queda	<b>Importante</b> , (n=40, 48%; 1.6 $\pm$ 0.7)	<b>Importante</b> , (n=41, 45%; 1.7 $\pm$ 0.7)	<b>Importante</b> , (n=38, 42%; 1.6 $\pm$ 0.7)	
Efeitos adversos previamente descritos	<b>Muito importante</b> , (n=58, 63%; 1.4 $\pm$ 0.5)	<b>Importante</b> , (n= 34, 37%; 1.6 $\pm$ 0.7)	<b>Importante</b> , (n=33, 36%; 1.6 $\pm$ 0.8)	

Status cognitivo	<b>Importante,</b> (n=41, 45%; 1.8±0.8)	<b>Importante</b> (n=43, 47%; 1.7±0.7)	<b>Importante,</b> (n=42, 46%;1.7±0.8)	
Avaliação benefício-risco	<b>Muito importante,</b> (n=63, 68%; 1.3±0.5)	<b>Muito importante,</b> (n=58, 63%; 1.4±0.6)	<b>Importante,</b> (n=29, 32%; 1.5±0.7)	<b>Importante,</b> (n=25, 27%; 1.5±0.7)
Risco cerebrovascular		<b>Importante,</b> (n=39, 42%; 1.7±0.7)	<b>Importante,</b> (n=42, 46%; 1.8±0.8)	<b>Importante,</b> (n= 42, 46%; 1.9±0.7)
Eletrocardiograma		<b>Sem consenso,</b> (2.1±0.9)		<b>Sem consenso,</b> (2.1±0.9)
Metabolismo lipídico		<b>Sem consenso,</b> (2.1±1.0)	<b>Sem consenso,</b> (2.3±0.9)	
Hiperglicémia/ Diabetes			<b>Sem consenso,</b> (2.2±0.9)	<b>Sem consenso,</b> (2.2±0.9)
Risco metabólico			<b>Sem consenso,</b> (2.2±0.9)	
Doença de Parkinson			<b>Importante,</b> (n=44, 48%; 2.0±0.8)	
Resposta clínica e tolerabilidade prévia aos AP				<b>Importante,</b> (n=36, 40%; 1.6±0.7)
Função hepática				<b>Sem consenso,</b> (2.2±0.9)
Sexo				<b>Sem consenso,</b> (3.3±1.0)
História de hábitos tabágicos				<b>Sem consenso,</b> (3.1±1.0)
Peso				<b>Sem consenso,</b> (2.4±0.9)
Medicação concomitante				<b>Importante,</b> (n= 35, 38%; 1.6±0.7)
<b>Total de indicadores com consenso, por fármaco (n,%)</b>	<b>5 (83,3%)</b>	<b>6 (75%)</b>	<b>7 (63,6%)</b>	<b>5 (41,7%)</b>
<b>Total de indicadores com consenso, geral (n,%)</b>	<b>22 (59,4%) - 19 (86,3%) - importantes e 3 (13,6%) - muito importantes</b>			

**Grau de relevância:** Sem consenso, se: nível de consenso <75% (Keeney et al., 2006) e/ou nível de relevância médio: >2

Em relação à exequibilidade no terreno, nesta ronda, foi avaliada por país e por especialidade. Comparando Portugal (n=52) com outros países, dos 56 indicadores propostos, independentemente do fármaco, foi considerado que 50 dos 56 (89,3%) indicadores estavam frequentemente disponíveis na prática clínica e que quando não disponíveis na prática clínica, 55 dos 56 (98,2%) seriam parcialmente fáceis de requisitar. Quanto aos outros países, 41 (73,2%) dos indicadores propostos estariam frequentemente disponíveis e 53,4% (n=30) destes seriam muito fáceis de aceder quando não disponíveis (Tabela 16).

Tabela 16 - Exequibilidade clínica: Portugal versus outros países (2ªronda)

Fármaco/Indicadores	Acesso dos indicadores na prática clínica				Disponibilidade de aquisição dos indicadores na prática clínica			
	Portugal, n=42 (média±σ)	Acessibilidade	Outros países, n=22 (média±σ)	Acessibilidade	Portugal, n=42 (média±σ)	Facilidade de aquisição	Outros países, n=22 (média±σ)	Facilidade de aquisição
<b>haloperidol</b>								
Função Renal	1,83±0,69	Frequentemente	1,91±1,02	Frequentemente	1,74±0,91	Parcialmente fácil	1,41±0,59	Muito fácil
Função Hepática	2,00±0,66	Frequentemente	1,82±1,05	Frequentemente	1,71±0,89	Parcialmente fácil	1,45±0,60	Muito fácil
Comorbilidades	1,48±0,50	Sempre	1,36±0,58	Sempre	1,93±1,07	Parcialmente fácil	1,22±0,43	Muito fácil
Eletrocardiograma	2,31±0,97	Frequentemente	1,95±1,36	Frequentemente	1,98±0,95	Parcialmente fácil	1,59±0,91	Parcialmente fácil
Distúrbios Eletrolíticos	2,07±0,84	Frequentemente	1,86±1,04	Frequentemente	1,67±0,84	Parcialmente fácil	1,50±0,60	Parcialmente fácil
Medicação concomitante	1,45±0,59	Sempre	1,09±0,43	Sempre	1,86±0,92	Parcialmente fácil	1,23±0,53	Muito fácil
Indicação para a prescrição	1,40±0,59	Sempre	1,14±0,48	Sempre	1,98±0,95	Parcialmente fácil	1,36±0,79	Muito fácil
Fragilidade/Risco de queda	2,04±0,91	Frequentemente	1,50±0,60	Frequentemente	2,14±0,92	Parcialmente fácil	1,68±0,78	Parcialmente fácil
Efeitos adversos prévios aos neurolépticos	2,33±0,95	Frequentemente	1,50±0,60	Frequentemente	2,64±1,10	Nem fácil nem difícil	2,22±1,02	Parcialmente fácil
Status cognitivo	1,81±0,63	Frequentemente	1,50±0,51	Frequentemente	2,21±1,00	Parcialmente fácil	1,73±0,55	Parcialmente fácil
Avaliação benefício-risco	1,78±0,84	Frequentemente	1,23±0,43	Sempre	2,24±1,12	Parcialmente fácil	1,59±0,66	Parcialmente fácil
<b>olanzapina</b>								
Função Renal	1,78±0,61	Frequentemente	1,86 ±1,12	Frequentemente	1,69±0,87	Parcialmente fácil	1,32±0,48	Muito fácil
Função Hepática	1,83±0,62	Frequentemente	1,82 ±1,18	Frequentemente	1,67±0,82	Parcialmente fácil	1,36±0,49	Muito fácil
Comorbilidades	1,59±0,54	Frequentemente	1,27±0,88	Sempre	1,69±0,78	Parcialmente fácil	1,27±0,45	Muito fácil
Hiperglicémia/Diabetes	1,90±0,66	Frequentemente	1,63±1,09	Frequentemente	1,69 ±0,68	Parcialmente fácil	1,27±0,45	Muito fácil
Peso	2,71±1,11	Às vezes	1,59±1,01	Frequentemente	2,24±1,16	Parcialmente fácil	1,41±0,73	Muito fácil
Medicação concomitante	1,67±0,61	Frequentemente	1,23±0,87	Sempre	1,86±0,81	Parcialmente fácil	1,27±0,55	Muito fácil
Eletrocardiograma	2,19±0,89	Frequentemente	1,77±1,10	Frequentemente	2,05±0,88	Parcialmente fácil	1,54±1,01	Parcialmente fácil
Metabolismo lipídico	2,43±0,91	Frequentemente	2,14±1,17	Frequentemente	1,95±0,90	Parcialmente fácil	1,54±0,74	Parcialmente fácil
Risco cardiovascular	2,19±0,83	Frequentemente	1,91±1,15	Frequentemente	2,07±0,87	Parcialmente fácil	1,41±0,59	Muito fácil
Indicação para a prescrição	1,76±0,79	Frequentemente	1,36±0,95	Sempre	1,88±0,89	Parcialmente fácil	1,27±0,63	Muito fácil
Fragilidade/Risco de queda	2,09±0,85	Frequentemente	1,54±0,96	Frequentemente	2,09±0,91	Parcialmente fácil	1,59±0,73	Parcialmente fácil
Risco cerebrovascular	2,21±0,81	Frequentemente	1,64±0,95	Frequentemente	2,09±0,88	Parcialmente fácil	1,64±0,90	Parcialmente fácil

Status cognitivo	1,83±0,69	Frequentemente	1,59±0,91	Frequentemente	1,93±0,84	Parcialmente fácil	1,32±0,48	Muito fácil
Efeitos adversos prévios aos neurolépticos	2,38±0,82	Frequentemente	1,50±1,06	Frequentemente	2,38±0,91	Parcialmente fácil	1,73±0,63	Parcialmente fácil
Avaliação benefício-risco	1,78±0,62	Frequentemente	1,50±0,91	Frequentemente	1,95±0,88	Parcialmente fácil	1,41±0,66	Muito fácil
<b>quetiapina</b>	<b>Portugal, n=41 (média±σ)</b>	<b>Acessibilidade</b>	<b>Outros países, n=22 (média±σ)</b>	<b>Acessibilidade</b>	<b>Portugal, n=41 (média±σ)</b>	<b>Facilidade de aquisição</b>	<b>Outros países, n=22 (média±σ)</b>	<b>Facilidade de aquisição</b>
Função Renal	1,90±0,83	Frequentemente	1,95±0,95	Frequentemente	1,68±0,79	Parcialmente fácil	1,41±0,59	Muito fácil
Função Hepática	1,95±0,77	Frequentemente	1,86±0,83	Frequentemente	1,68±0,79	Parcialmente fácil	1,41±0,50	Muito fácil
Comorbilidades	1,68±0,52	Frequentemente	1,14±0,35	Sempre	1,83±0,83	Parcialmente fácil	1,23±0,43	Muito fácil
Hiperglicémia/ Diabetes	2,12±0,78	Frequentemente	1,64±0,73	Frequentemente	1,71±0,71	Parcialmente fácil	1,27±0,46	Muito fácil
Pressão arterial	1,88±0,81	Frequentemente	1,64±0,66	Frequentemente	1,44±0,67	Parcialmente fácil	1,14±0,47	Muito fácil
Medicação concomitante	1,71±0,56	Frequentemente	1,23±0,43	Sempre	1,85±0,82	Parcialmente fácil	1,82±0,39	Parcialmente fácil
Eletrocardiograma	2,34±0,94	Frequentemente	1,77±1,02	Frequentemente	2,02±0,93	Parcialmente fácil	1,50±0,96	Parcialmente fácil
Metabolismo lipídico	2,41±0,92	Frequentemente	2,04±0,78	Frequentemente	2,07±0,88	Parcialmente fácil	1,50±0,60	Parcialmente fácil
Risco cardiovascular	2,41±0,77	Frequentemente	1,45±0,59	Sempre	2,17±0,83	Parcialmente fácil	1,50±0,60	Parcialmente fácil
Risco metabólico	2,54±0,84	Às vezes	1,82±1,05	Frequentemente	2,22±0,94	Parcialmente fácil	1,64±0,90	Parcialmente fácil
Doença de Parkinson	2,24±0,94	Frequentemente	1,54±0,59	Frequentemente	2,05±0,97	Parcialmente fácil	1,45±0,51	Muito fácil
Indicação para a prescrição	1,80±0,71	Frequentemente	1,18±0,50	Sempre	1,90±0,99	Parcialmente fácil	1,27±0,63	Muito fácil
Efeitos adversos prévios aos neurolépticos	2,22 ±0,85	Frequentemente	1,41±0,59	Sempre	2,29±0,95	Parcialmente fácil	1,54±0,67	Parcialmente fácil
Status cognitivo	1,93±0,72	Frequentemente	1,36±0,49	Frequentemente	2,00±0,98	Parcialmente fácil	1,36±0,49	Muito fácil
Risco cerebrovascular	2,27±0,89	Frequentemente	1,50±0,74	Frequentemente	2,22±0,94	Parcialmente fácil	1,64±0,90	Parcialmente fácil
Fragilidade/Risco de queda	2,17±0,91	Frequentemente	1,41±0,59	Sempre	2,00±0,89	Parcialmente fácil	1,41±0,59	Muito fácil
Avaliação benefício-risco	1,90±0,80	Frequentemente	1,27±0,45	Sempre	1,97±1,03	Parcialmente fácil	1,36±0,58	Muito fácil
<b>aripirazol</b>	<b>Portugal, n=41 (média±σ)</b>	<b>Acessibilidade</b>	<b>Outros países, n=22 (média±σ)</b>	<b>Acessibilidade</b>	<b>Portugal, n=41 (média±σ)</b>	<b>Facilidade de aquisição</b>	<b>Outros países, n=22 (média±σ)</b>	<b>Facilidade de aquisição</b>
Função Renal	2,07±0,98	Frequentemente	2,00±1,11	Frequentemente	1,78±0,91	Parcialmente fácil	1,54±0,74	Parcialmente fácil
Função Hepática	2,10±0,94	Frequentemente	2,00±1,11	Frequentemente	1,80±0,93	Parcialmente fácil	1,59±0,73	Parcialmente fácil
Comorbilidades	1,93±0,91	Frequentemente	1,54±0,96	Frequentemente	1,90±0,94	Parcialmente fácil	1,41±0,67	Muito fácil
História de hábitos tabágicos	2,24±1,11	Frequentemente	2,32±1,29	Frequentemente	2,02±1,01	Parcialmente fácil	1,64±0,85	Parcialmente fácil
Eletrocardiograma	2,34±1,06	Frequentemente	1,82±1,10	Frequentemente	2,05±0,97	Parcialmente	1,68±1,04	Parcialmente

						fácil		fácil
Hiperglicemia/ Diabetes	2,19±0,35	Frequentemente	1,82±1,14	Frequentemente	2,00±0,92	Parcialmente fácil	1,54±0,74	Parcialmente fácil
Risco cardiovascular	2,46±0,92	Frequentemente	1,73±1,03	Frequentemente	2,29±0,90	Parcialmente fácil	1,59±0,67	Parcialmente fácil
Peso	2,68±1,15	Às vezes	1,82±1,01	Frequentemente	2,37±1,18	Parcialmente fácil	1,45±0,74	Muito fácil
Resposta clínica e tolerabilidade aos AP	2,44±1,02	Frequentemente	1,64±0,95	Frequentemente	2,41±0,95	Parcialmente fácil	1,91±0,87	Parcialmente fácil
Indicação para a prescrição	2,00±1,05	Frequentemente	1,54±1,01	Frequentemente	2,12±1,10	Parcialmente fácil	1,41±0,85	Muito fácil
Medicação concomitante	1,87±0,93	Frequentemente	1,50±0,96	Frequentemente	2,00±0,92	Parcialmente fácil	1,36±0,66	Muito fácil
Avaliação benefício- risco	2,00±1,05	Frequentemente	1,41±0,96	Sempre	2,19±0,98	Parcialmente fácil	1,73±0,98	Parcialmente fácil
Risco cerebrovascular	2,34±0,99	Frequentemente	1,68±0,99	Frequentemente	2,22±1,13	Parcialmente fácil	1,41±0,73	Muito fácil

Os prescritores com a especialidade de Psiquiatria indicaram para 44% dos indicadores, que estavam sempre disponíveis, sendo que 53% destes seriam muito fáceis de solicitar quando não disponíveis no terreno. Quanto à especialidade de Medicina Interna, os indicadores SMART estão, em maioria, frequentemente disponíveis na prática clínica (46%), sendo parcialmente fáceis de requisitar quando não se encontram disponíveis (43%). Por fim, quanto à especialidade de Medicina Geral e Familiar, os indicadores, estão, na maioria das vezes, frequentemente disponíveis no terreno (45%), e no caso de não disponíveis seriam parcialmente fáceis de solicitar os indicadores na prática clínica (43%). Os indicadores propostos para os quatro fármacos foram classificados como frequentemente disponíveis na prática clínica por todas as especialidades inquiridas, sendo ainda referidos como parcialmente fáceis de requisitar quando não disponíveis (**Tabela 17**).

**Tabela 17-** Exequibilidade clínica: por especialidade clínica (2ªronda)

Psiquiatria (n=21)		Medicina Interna (n=23)		Medicina Geral e Familiar (n=6)		Outras especialidades (n=14)	
Geral		Geral		Geral		Geral	
Acessibilidade, (%)		Acessibilidade, (%)		Acessibilidade, (%)		Acessibilidade, (%)	
Sempre	44	Sempre	29	Sempre	29	Sempre	51
Frequentemente	39	Frequentemente	46	Frequentemente	45	Frequentemente	33
Às vezes	11	Às vezes	19	Às vezes	18	Às vezes	13
Raramente	5	Raramente	4	Raramente	4	Raramente	3
Nunca	1	Nunca	2	Nunca	5	Nunca	0
Facilidade de aquisição, (%)		Facilidade de aquisição, (%)		Facilidade de aquisição, (%)		Facilidade de aquisição, (%)	
Muito fácil	53	Muito fácil	33	Muito fácil	32	Muito fácil	52

Parcialmente fácil	33	Parcialmente fácil	43	Parcialmente fácil	43	Parcialmente fácil	38
Nem fácil nem difícil	9	Nem fácil nem difícil	15	Nem fácil nem difícil	14	Nem fácil nem difícil	8
Parcialmente difícil	5	Parcialmente difícil	7	Parcialmente difícil	12	Parcialmente difícil	2
Muito difícil	0	Muito difícil	2	Muito difícil	0	Muito difícil	0
<b>Por fármaco, (média ± σ)</b>		<b>Por fármaco, (média ± σ)</b>		<b>Por fármaco, (média ± σ)</b>		<b>Por fármaco, (média ± σ)</b>	
<b>haloperidol</b>		<b>haloperidol</b>		<b>haloperidol</b>		<b>haloperidol</b>	
Acessibilidade	1,68± 0,80	Acessibilidade	1,82± 0,82	Acessibilidade	1,91± 0,91	Acessibilidade	1,66± 0,84
Facilidade de aquisição	1,67± 0,88	Facilidade de aquisição	1,95± 0,99	Facilidade de aquisição	2,34± 1,09	Facilidade de aquisição	1,71± 0,93
<b>olanzapina</b>		<b>olanzapina</b>		<b>olanzapina</b>		<b>olanzapina</b>	
Acessibilidade	1,74± 0,83	Acessibilidade	1,99± 0,84	Acessibilidade	2,48± 1,33	Acessibilidade	1,67± 0,94
Facilidade de aquisição	1,62± 0,83	Facilidade de aquisição	1,98± 0,89	Facilidade de aquisição	1,99± 0,88	Facilidade de aquisição	1,54± 0,87
<b>quetiapina</b>		<b>quetiapina</b>		<b>quetiapina</b>		<b>quetiapina</b>	
Acessibilidade	1,84± 0,86	Acessibilidade	2,04± 0,81	Acessibilidade	2,04± 0,85	Acessibilidade	1,70± 0,84
Facilidade de aquisição	1,65± 0,79	Facilidade de aquisição	1,92± 0,92	Facilidade de aquisição	2,03± 0,92	Facilidade de aquisição	1,53± 0,87
<b>aripiprazol</b>		<b>aripiprazol</b>		<b>aripiprazol</b>		<b>aripiprazol</b>	
Acessibilidade	1,97± 1,06	Acessibilidade	2,37± 1,14	Acessibilidade	1,91± 0,70	Acessibilidade	1,70± 1,07
Facilidade de aquisição	1,73± 0,97	Facilidade de aquisição	2,23± 1,09	Facilidade de aquisição	1,90± 0,93	Facilidade de aquisição	1,65± 0,98

O painel de peritos sugeriu 18 novos indicadores, a incluir numa terceira ronda, sendo o indicador contexto social do doente (*e.g.* lar, habitação própria, hospital) sugerido para todos os fármacos (**Tabela 18**).

**Tabela 18** - Indicadores SMART sugeridos pelo painel de peritos específicos por fármaco durante a 2ªronda

Fármaco	Indicadores SMART
haloperidol	Presença de demência ( <i>e.g.</i> doença de Parkinson); Antecedentes de epilepsia; Sintomas extrapiramidais ( <i>e.g.</i> acatisia, acinesia); Duração do tratamento ( <i>e.g.</i> crises ou tratamento crónico)
olanzapina	Altura; Resposta prévia a outros neurolépticos; História de hipotensão ortostática; História de insónia; ECG <i>holter</i> (avaliação atividade cardíaca durante 24 horas); Duração do tratamento ( <i>e.g.</i> crises ou tratamento crónico)
quetiapina	Dosagem alvo prevista ( <i>e.g.</i> 25 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg); História de insónia.
aripiprazol	Agitação/Agressividade

Dos AP apresentados, o aripiprazol foi novamente considerado como o fármaco em que é mais difícil avaliar a relação benefício-risco (49,4%; n=45). Os peritos referiram ainda que este fármaco é pouco prescrito na prática clínica, especialmente na população idosa,

não tendo na sua maioria suficiente experiência da sua utilização em mundo real para poder emitir opinião. Para uma possível terceira ronda, para além do âmbito da presente monografia, serão propostos 33 indicadores para avaliação da relevância clínica.

## Capítulo V – Discussão

### 5.1. Principais resultados e comparação com outros estudos

Neste estudo, realizaram-se três tarefas subsequentes com vista a compilar e validar indicadores SMART, ou seja, indicadores que permitam antecipar potenciais efeitos adversos do foro cardiovascular aquando da prescrição de AP no doente idoso. Deste modo, iniciou-se o trabalho com um estudo de consumo numa base de dados da agência reguladora do medicamento, onde se verificou um aumento do consumo destes fármacos entre 2008 e 2017, com quatro DCI principais: a quetiapina, a olanzapina, a risperidona e o haloperidol. Num segundo momento, realizou-se um estudo transversal, utilizando duas coortes de doentes institucionalizados em residências séniores de forma a estimar a prevalência de utilização destes fármacos. Verificou-se que mais de metade da amostra utilizava AP, sendo a quetiapina o fármaco mais utilizado. Adicionalmente, em mais de metade da amostra eram considerados como MPI, estando igualmente associados a numerosas interações com outros fármacos e doenças subjacentes.

A análise de consumo em base de dados permitiu verificar que o consumo de AP aumentou nos últimos 10 anos, havendo um aumento crescente na utilização dos APA. O seu perfil de segurança e a diminuição dos efeitos extrapiramidais podem ser uma justificação para um maior consumo de fármacos deste grupo (P Gareri et al., 2014). O rácio de APA/APT aumentou, entre 2008-2017, o que significa que a população portuguesa consumiu, em 2017, 3.6 vezes mais APA do que APT. Independentemente do grupo, os fármacos sofreram variações no seu consumo ao longo do período em estudo. Os fármacos com maiores variações foram: a quetiapina (com a maior taxa de variação: + 0.227), a olanzapina (+0.120), e a paliperidona (introduzida no mercado em 2007, e como tal expetavelmente com a terceira maior taxa de variação +0.108). Comparando estes valores com um estudo realizado pelo INFARMED, I.P., entre 2000-2012, que avaliou a evolução do consumo de psicofármacos, em 2000, predominava a utilização dos APT, nomeadamente do haloperidol, substância mais usada. Neste período os APT mantiveram os níveis de utilização quase inalterados. Quanto aos APA, a partir de 2000, observou-se um aumento do consumo da risperidona e da olanzapina. Os nossos resultados são equiparáveis aos do estudo do INFARMED I.P., em que a quetiapina foi a

substância mais consumida, e o top 4 dos fármacos mais utilizados manteve-se inalterado (quetiapina, haloperidol, olanzapina e risperidona). A quetiapina apesar de apenas ter sido comparticipada em 2002, obteve um crescimento acentuado e, em 2012, era a substância mais consumida (Furtado, 2013). A quetiapina é o fármaco AP mais consumido em Portugal, mas há que ter em conta as suas diversas indicações terapêuticas de acordo com a dose administrada (*e.g.* insónia, perturbação bipolar, esquizofrenia) e o seu uso *off-label*, que em conjunto podem ser justificações para ocupar o primeiro lugar do *ranking* do consumo (Chow et al., 2017; S. Kim, Lee, Kim, Jung, & Chang, 2017).

O aumento da prescrição de AP em condições *off-label* foi reportado na última década, particularmente no doente idoso. Uma revisão da literatura demonstrou que 22 a 86% das prescrições de AP foram efetuadas em condições *off-label*, sendo a principal indicação a agitação (Carton et al., 2015). A análise de sensibilidade efetuada neste projeto, além de ser uma inovação e colmatar as limitações associadas ao facto dos dados do INFARMED não permitirem avaliar os utilizadores no que respeita à sua idade, nem tão pouco permitirem obter informação sobre a indicação do fármaco, permitiu verificar que a utilização de determinados AP (*e.g.* quetiapina) em doses mais baixas aumentou na última década em indivíduos idosos. Com este aumento é necessário avaliar qual o benefício-risco desta classe farmacoterapêutica, considerando as possíveis implicações clínicas e financeiras do seu uso *off-label* (Foster et al., 2016).

Ainda que no capítulo II se tenha verificado este aumento gradual do consumo de AP, apenas no capítulo III é possível ter a noção da prevalência de utilização destes fármacos e de quão exaustivos são os registos clínicos de forma a otimizar a segurança na utilização destes medicamentos.

A análise no terreno em residências seniores permitiu retirar algumas conclusões acerca da caracterização do uso de AP, bem como identificar MPI e identificar interações AP-fármaco e AP-doença. Quanto aos AP como MPI, identificou-se, através da lista PRISCUS (lista incluída na ferramenta PIMbase), que 59,6% (n=56) dos doentes utilizavam pelo menos 1 AP como MPI. Estes valores são consideravelmente superiores aos reportados em outros estudos no mesmo *setting*, onde os AP são considerados MPI, em que a prevalência varia entre 27,4% e 35,6% (Alhmoud, Khalifa, & Bahi, 2015; Hefner et al., 2015). Estas diferenças podem ser explicadas pela representatividade das diferentes amostras ou pelo uso de ferramentas diferentes para o cálculo de MPI (da

Costa, Periquito, et al., 2016), ou até mesmo pelos diferentes sistemas de saúde e culturas de prescrição comparados. Além disso, nem todas as listas preconizam em simultâneo quais os AP considerados como MPI, sendo que alguns critérios que consideram AP como MPI referem-se apenas à classe geral de AP.

Quanto à prevalência de interações AP-fármaco foi de 55,3% (n=52) e 11,9% foram consideradas clinicamente relevantes (*e.g.* graves ou contraindicadas). A maioria das interações foi registada com a classe dos antidepressivos (27,2%; n=46), seguida das benzodiazepinas (22,5%; n=38). O registo de interações de antidepressivos com AP foi previamente reportado, principalmente com AP de segunda geração, como é o caso da quetiapina, equiparando-se desta forma aos nossos resultados (Spina & De Leon, 2014). Também a interação de AP-benzodiazepinas foi anteriormente reportada, sendo considerada das mais frequentes e com importância clínica quando há reações adversas aos medicamentos causadas por interações fármaco-fármaco (Francois Montastruc et al., 2012). Finalmente, as interações AP-doença foram registadas em 49 utentes (52%). A interação mais prevalente foi a de AP com demência (93,8%; n=46), e a segunda mais prevalente a de AP com história de fraturas. Um estudo anterior, realizado em unidades especializadas em doentes com demência incluídas em lares de idosos, na Holanda, referia que apenas 10% do uso de medicamentos psicotrópicos para sintomas neuropsiquiátricos em doentes com demência era totalmente adequado (estudo PROPER I) (Van Der Spek et al., 2016). Diversos estudos demonstraram que a utilização de AP em demência pode aumentar a ocorrência de eventos como o AVC, tromboembolismo venoso, arritmias, enfarte agudo do miocárdio (Pariente et al., 2012; Parker, Coupland, & Hippisley-Cox, 2010; Shin et al., 2013). Importa referir que o capítulo III, não só vai de encontro ao observado no capítulo II, mas também reforça a importância de haver registos clínicos completos de forma a garantir uma prescrição mais segura. Ou seja, se por um lado queremos validar indicadores SMART, e aqui este capítulo será importante na escolha, por exemplo, de interações clinicamente relevantes a incluir, por outro demonstra que a baixa exaustividade descrita nos cuidados terciários constitui uma barreira às boas práticas de prescrição. Um dos pontos que deve ser reforçado neste contexto é a renovação da prescrição. Muitos dos utentes institucionalizados são seguidos em consulta de especialidade, deixando ao médico da residência sénior um papel de renovação da prescrição. Como foi observado, no capítulo IV, muitos dos prescritores da consulta de especialidade (*e.g.* Psiquiatria) referem ter acesso aos indicadores necessários. No

entanto, até que ponto é que os médicos que exercem em residências seniores têm registos tão completos? Alguns avanços no acesso aos registos clínicos para os profissionais de saúde têm sido recentemente observados. Os farmacêuticos hospitalares passaram a ter acesso aos registos clínicos dos doentes, garantindo assim uma intervenção mais eficaz no que concerne, por exemplo, às interações medicamentosas. Contudo, a nível de ambulatório e cuidados terciários, o acesso à informação clínica encontra-se, ainda, vedado aos farmacêuticos, impossibilitando um papel mais interventivo na otimização da terapêutica. Existem atualmente alguns modelos colaborativos, ainda que embrionários, entre os cuidados primários e as farmácias comunitárias, sendo um importante nicho no futuro da investigação em saúde.

Outro aspeto importante, prende-se com os indicadores validados. Sem dúvida que muitos dos indicadores validados são importantes aquando da prescrição destes medicamentos. Contudo, e perspetivando a sua inclusão em algoritmos tecnológicos que possam ser utilizados em eHealth (incluindo mHealth), eventualmente em modelos de apoio à decisão clínica, considera-se importante translacionar o indicador qualitativo para uma medida tangível. Por exemplo, o indicador do estado cognitivo pressupõe avaliar através de um *score* obtido de que ferramentas pré-existentes. Por outro lado, verificamos que muitos indicadores são relacionados com as características do doente e, como tal, poder-se-á, de certa forma inferir, que, provavelmente, as listas de MPI, por se centrarem no medicamento, não serem na maioria dos casos um instrumento útil para otimização da prescrição durante a consulta. Adicionalmente, importa lembrar que na área psiquiátrica, muitas vezes a prescrição é individualizada, sendo importante aferir diferentes fatores para cada doente, incluindo muitas vezes o contexto social em que o idoso está inserido e que poderá constituir um facilitador ou uma barreira à utilização responsável do medicamento.

Analisando os resultados em base de dados e em contexto real, surgiu a necessidade de criar intervenções que possam otimizar a prescrição desta classe no doente idoso evitando interações AP-doença e AP-fármaco. A validação de indicadores SMART para a prescrição de AP pode tornar mais específica a prescrição, incluindo informações que muitas destas listas não preconizam. Na 1ª ronda da técnica e-Delphi, 63,15% (n=24) dos indicadores propostos obtiveram consenso. Os peritos concluíram que para a prescrição de haloperidol seria muito importante poder recorrer ao indicador medicação concomitante, e importante recorrer aos indicadores função hepática, idade,

comorbilidades, ECG e distúrbios eletrolíticos (K<sup>+</sup> e Mg<sup>2+</sup>). A quetiapina teve como indicador muito importante a medicação concomitante, sendo que, a idade, função renal, função hepática, comorbilidades, valores de pressão arterial, ECG, risco cardiovascular e risco metabólico foram considerados importantes. A olanzapina obteve consenso para a idade e comorbilidades, os quais foram considerados muito importantes e a função renal, hepática, diabetes/hiperglicémia, peso e medicação concomitante foram classificados como importantes. Por fim, o aripiprazol obteve consenso para os indicadores idade, comorbilidades e risco cardiovascular elevado, os quais foram considerados importantes. Alguns indicadores já foram relatados em estudos, quer no momento da prescrição quer na monitorização da terapêutica antipsicótica em caso de doença cardiovascular, como é o caso do prolongamento do intervalo QTc (inserido no indicador ECG), hiperglicémia/diabetes, dislipidémia, aumento do peso (Shulman et al., 2014). Na segunda ronda, e após inclusão dos novos indicadores, foram considerados relevantes (com grau de relevância entre muito importante e importante), independentemente do fármaco, os indicadores indicação para a prescrição, avaliação benefício-risco, *status* cognitivo no momento da prescrição e efeitos adversos previamente descritos. Adicionalmente para o haloperidol, olanzapina e quetiapina obteve-se igualmente consenso para o indicador fragilidade/risco de queda e para a olanzapina, quetiapina e aripiprazol, o indicador risco cerebrovascular.

Alguns médicos de Medicina Interna e Psiquiatria nas sugestões de inclusão de indicadores, referiram que o aripiprazol é menos usado na prática clínica no idoso, em contexto hospitalar. O uso de aripiprazol em termos de efetividade e segurança no idoso com episódios de delírio tem sido discutido, havendo, no entanto, ainda poucos estudos clínicos que permitam concluir quanto à segurança na utilização deste fármaco no subgrupo populacional em causa (Kirino, 2015).

Por fim, a exequibilidade clínica destes indicadores, foi semelhante em Portugal comparativamente a outros países, quer na primeira quer na segunda ronda. Estes resultados devem ser interpretados com cautela pela grande dispersão de participantes de outros países e tamanho de cada grupo. Na realidade, na primeira ronda só participaram países da Europa e na segunda ronda participaram peritos de 18 países diferentes, incluindo 3 Americanos e 1 da Oceânia tornando-se considerável a diversidade na organização dos sistemas de saúde envolvidos. Além disso, seria expetável que existissem diferenças de acessibilidade à informação entre as especialidades dos cuidados primários

(*e.g.* Medicina Geral e Familiar) e as especialidades dos cuidados secundários (*e.g.* Psiquiatria e Medicina Interna). Nenhuma destas diferenças foi detetada no nosso estudo, eventualmente pela limitada dimensão de cada subgrupo amostral.

Em termos de facilidade de requisição dos indicadores quando não disponíveis, os resultados do nosso estudo foram de encontro ao esperado. A especialidade de Psiquiatria (inserida no contexto dos cuidados secundários), em ambas as rondas, considerou muito fácil requisitar os indicadores quando não disponíveis, talvez pela maior quantidade de recursos no contexto hospitalar. A especialidade de Medicina Geral e Familiar considerou na maioria das vezes, em ambas as rondas, parcialmente fácil solicitar os indicadores na prática clínica (43% *versus* 44,7%).

## **5.2. Pontos Fortes**

Este estudo atualizou os dados de consumo de AP previamente existentes (2000-2012) de forma geral, e analisou o consumo por região em Portugal. Além disso, propôs uma análise metodológica para avaliar a utilização destes medicamentos por faixa etária e por diagnóstico (idosos com demência – análise de sensibilidade).

A caracterização da prevalência de AP como MPI e identificação de interações AP-doença e AP-fármaco, retratam o consumo de AP em contexto real e realçam a importância da integração do farmacêutico nos cuidados terciários para a monitorização de medicamentos potencialmente inadequados, e desta forma, minimização de consequências inerentes à utilização dos mesmos.

A utilização dos critérios explícitos atualmente disponíveis adota uma visão populacional (*e.g.* idosos ou idosos com demência), classificando os medicamentos como inadequados, independentemente das características do doente. Algumas das listas consideram a função renal e algumas interações fármaco-doença ou fármaco-fármaco consideradas clinicamente relevantes, mas pouco refletem o que se espera de uma visão centrada no doente, de forma individual. A validação de indicadores SMART possibilita a criação de uma estratégia adaptada à prescrição de acordo com as necessidades próprias do doente, principalmente em classes farmacoterapêuticas, como os AP, frequentemente associadas a RAM e em que normalmente são prescritos tendo por base uma individualização da terapêutica (Paulzen et al., 2017). Além disso, neste estudo participaram peritos de diversos e de diferentes especialidades clínicas (*e.g.* farmacêuticos, médicos,

epidemiologistas), o que resultou numa perspetiva abrangente. Ainda que não atingida a amostra pretendida, considera-se um ponto forte a inclusão de 92 peritos, o que corresponde a uma taxa de resposta de cerca de 20%, bastante elevada para estudos desta natureza (Keeney et al., 2006).

Considera-se, igualmente, um ponto forte do estudo a ressaltar a diversidade e qualidade das publicações evidenciadas, pouco comuns a nível do mestrado integrado.

### 5.3. Limitações do estudo

A análise dos dados de consumo de AP, em Portugal, apresenta algumas limitações: (a) não permite a associação da prescrição aos diagnósticos/indicação terapêutica; (b) os dados referem-se à dispensa de medicamentos, não permitindo assegurar o seu consumo; (c) não são contabilizados medicamentos dispensados sem receita médica, sem participação pelo SNS e sub-sistemas, nem tão pouco os medicamentos utilizados a nível hospitalar. O recurso a DDD como unidade de consumo, pode não traduzir necessariamente a dose diária consumida, visto assumir-se a indicação principal do medicamento e a administração num adulto. São importantes limitações dos dados, a incapacidade de os associar ao sexo e idade do consumidor. É ainda de referir a impossibilidade destes dados nos permitirem estudar a medicação concomitante. Por outro lado, são limitações da análise, a incapacidade de analisar a forma farmacêutica e via de administração.

Para o cálculo de AP como MPI, a utilização de listas de referências inseridas numa base de dados digital e com motor de busca pouparia tempo ao utilizador, mas só permitiria detectar MPI independentes do diagnóstico. Desta forma, possíveis comparações entre prevalências de interações fármaco-doença calculadas com recurso a diferentes listas (*e.g.* STOPP, 2015) ficam comprometidas. A dimensão da amostra é também uma limitação, admitindo a mesma população e a mesma prevalência do fenómeno, para um IC de 95%, o erro associado neste estudo foi de 9,1% e não de 3%, como previsto no cálculo da amostra. Assim, esta não permite a generalização dos resultados e o facto de a recolha de dados ter ocorrido em dois locais diferentes poderá ter introduzido viés de classificação. Adicionalmente, o facto de termos apenas dois locais, obtidos por conveniência, poderá ser uma importante limitação, não reflectindo certamente a realidade nacional, quer em termos de padrão de prescrição, quer em termos de exaustividade dos dados recolhidos.

Para a validação dos indicadores SMART, há que ter em conta que a técnica de e-Delphi é morosa e implica a gestão de diversos fatores (*e.g.* recrutamento, tempo necessário para cada ronda, adesão dos participantes) para não comprometer a utilização da mesma. O facto de a distribuição dos peritos não ser equitativa no que concerne à sua especialidade limita a capacidade de análise da exequibilidade no terreno. É ainda de considerar que o facto de a maioria dos participantes em ambas as rondas apenas possuírem 10 ou menos anos de experiência, confirma estarmos perante uma amostra não representativa da população.

#### **5.4. Implicações na prática**

A integração destes indicadores na prática clínica poderá ser uma mais-valia na prescrição de AP. A população idosa estando frequentemente polimedicada e mais sujeita à ocorrência de RAM, poderia beneficiar desta estratégia da prescrição adaptada a cada doente. Os indicadores poderiam ser incluídos numa plataforma *online* para serem testados em diferentes níveis de cuidados de saúde como, por exemplo, unidades de saúde integradas nos cuidados primários, em hospitais (cuidados secundários) ou residências séniores (cuidados terciários). Os prescritores teriam acesso a uma *check-list* de indicadores SMART (previamente validados e considerados importantes) tornando a prescrição mais fácil e mais adaptada a cada doente. Posteriormente, estes indicadores além de disponíveis no momento da prescrição, deveriam ser integrados no sistema de monitorização e revisão de medicação para os diferentes profissionais de saúde (*e.g.* enfermeiro, farmacêutico).

#### **5.5. Perspetivas futuras**

A realização de uma terceira ronda seria essencial para uma validação final de indicadores SMART relevantes para a prescrição de AP, de forma a incluir e validar os novos indicadores sugeridos e também os que ainda não obtiveram consenso, pelo painel na segunda ronda da técnica de e-Delphi. Apesar de neste estudo terem sido incluídos três dos AP mais consumidos em Portugal, na última década, a inclusão de novos fármacos poderia ser benéfica, como, por exemplo, a risperidona, usada para o controlo comportamental em esquema nos quadros demenciais ou na depressão grave (Boettger, Jenewein, & Breitbart, 2015). A adaptação de indicadores a cada fármaco AP poderia tornar a ferramenta a desenvolver mais específica e mais completa. Seria, ainda,

importante recrutar equitativamente especialistas com funções nos diferentes níveis dos cuidados de saúde, de forma a compreender se a acessibilidade dos indicadores varia com o local de prescrição. Ainda uma análise complementar para distinguir quais os fármacos AP disponíveis para prescrição em diferentes *settings*, ou seja, análise dos medicamentos disponíveis no formulário hospitalar nacional ou disponíveis em ambulatório, poderia ser útil no ajuste desta ferramenta a cada local de prescrição.

Posteriormente seria interessante utilizar a nova ferramenta com os indicadores SMART validados para calcular a prevalência de AP como MPI, e comparar com listas de referência já validadas (*e.g.* critérios de Beers, START/STOPP), de forma a avaliar quantitativamente e qualitativamente a especificidade e sensibilidade conferida por estes novos critérios.

## **6. Conclusão**

Neste estudo, verificou-se que o consumo de AP aumentou nos últimos 10 anos em Portugal, sendo o grupo dos atípicos o mais consumido. Os fármacos com maior consumo foram a quetiapina, o haloperidol, a olanzapina e a risperidona.

A observação de mais de metade (59.6%) de AP como MPI na amostra analisada é um resultado preocupante, dado que a população idosa está mais susceptível à ocorrência de efeitos adversos e surgimento de novas patologias.

A validação de indicadores (46 para os 4 fármacos propostos, considerados relevantes) para a prescrição de AP poderá ser uma mais-valia para a prática clínica dos diversos profissionais de saúde e especificamente para o doente idoso, para que os benefícios clínicos desta classe farmacoterapêutica não se sobreponham ao risco, antecipando desta forma, por exemplo, RAM.

Este projeto demonstrou como o farmacêutico pode ter uma contribuição ativa em diversas áreas, desde a análise de dados de consumo de classes farmacoterapêuticas, através de métodos já validados, bem como revisão da medicação e monitorização de interações em cuidados terciários, até à validação de indicadores específicos que permitam antecipar eventos cardiovasculares e desta forma melhorar a segurança do doente. Contudo, demonstra também que ainda existe muito trabalho a ser feito nesta área, sendo importante aliar os resultados à tecnologia digital.

**REFERÊNCIAS**

- Aguiar, J. P., Brito, A. M., Martins, A. P., Leufkens, H. G. M., & Alves da Costa, F. (2019). Potentially inappropriate medications with risk of cardiovascular adverse events in the elderly: A systematic review of tools addressing inappropriate prescribing. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, *44*(3), 349–360. <https://doi.org/10.1111/jcpt.12811>
- Aguiar, J. P., Costa, L. H., da Costa, F. A., Leufkens, H. G. M., & Martins, A. P. (2019). Identification of potentially inappropriate medications with risk of major adverse cardiac and cerebrovascular events among elderly patients in ambulatory setting and long-term care facilities. *Clinical Interventions in Aging*, *14*, 535–547. <https://doi.org/10.2147/CIA.S192252>
- Alhmod, E., Khalifa, S., & Bahi, A. A. (2015). Prevalence and predictors of potentially inappropriate medications among home care elderly patients in Qatar. *International Journal of Clinical Pharmacy*, *37*(5), 815–821. <https://doi.org/10.1007/s11096-015-0125-0>
- Aljamal, M. S., Ashcroft, D., & Tully, M. P. (2016). Development of indicators to assess the quality of medicines reconciliation at hospital admission: An e-Delphi study. *International Journal of Pharmacy Practice*, *24*(3), 209–216. <https://doi.org/10.1111/ijpp.12234>
- Alvarez, P., & Pahissa, J. (2009). QT Alterations in Psychopharmacology: Proven Candidates and Suspects. *Current Drug Safety*, *5*(1), 97–104. <https://doi.org/10.2174/157488610789869265>
- Aronson, J. K. (2009). Medication errors: Definitions and classification. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *67*(6), 599–604. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2009.03415.x>
- Avery, A. J., Savelyich, B. S. P., Sheikh, A., Cantrill, J., Morris, C. J., Fernando, B., ... Teasdale, S. (2005). Identifying and establishing consensus on the most important safety features of GP computer systems: e-Delphi study. *Informatics in Primary Care*, *13*(1), 3–12.
- Barber, N. (1995). What constitutes good prescribing? *BMJ*, *310*(6984), 923. <https://doi.org/10.1136/bmj.310.6984.923>
- Beers, M. H. (1997). Explicit Criteria for Determining Potentially Inappropriate

- Medication Use by the Elderly. *Archives of Internal Medicine*, 157(14), 1531–1536.  
<https://doi.org/10.1001/archinte.1997.00440350031003>
- Benson, H., Lucas, C., Benrimoj, S. I., & Williams, K. A. (2019). The development of a role description and competency map for pharmacists in an interprofessional care setting. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 41(2), 391–407.  
<https://doi.org/10.1007/s11096-019-00808-4>
- Berry, S. D., Placide, S. G., Mostofsky, E., Zhang, Y., Lipsitz, L. A., Mittleman, M. A., & Kiel, D. P. (2016). Antipsychotic and Benzodiazepine Drug Changes Affect Acute Falls Risk Differently in the Nursing Home. *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences*, 71(2), 273–278.  
<https://doi.org/10.1093/gerona/glv091>
- Björling, G., Wilhelmsen, L., Welin, L., Odén, A., & Björnberg, A. (2013). Modern antipsychotic drugs gives fewer side effects and lower deaths. *European Psychiatry*, 28(1). [https://doi.org/10.1016/s0924-9338\(13\)75806-1](https://doi.org/10.1016/s0924-9338(13)75806-1)
- Boettger, S., Jenewein, J., & Breitbart, W. (2015). Haloperidol, risperidone, olanzapine and aripiprazole in the management of delirium: A comparison of efficacy, safety, and side effects. *Palliative and Supportive Care*, 13(4), 1079–1085.  
<https://doi.org/10.1017/S1478951514001059>
- Bourne, R. S., Shulman, R., & Jennings, J. K. (2018). Reducing medication errors in critical care patients: pharmacist key resources and relationship with medicines optimisation. *International Journal of Pharmacy Practice*, 26(6), 534–540.  
<https://doi.org/10.1111/ijpp.12430>
- Bozat-Emre, S., Doupe, M., Kozyrskyj, A. L., Grymonpre, R., & Mahmud, S. M. (2015). Atypical antipsychotic drug use and falls among nursing home residents in Winnipeg, Canada. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 30(8), 842–850.  
<https://doi.org/10.1002/gps.4223>
- Bradley, M. C., Fahey, T., Cahir, C., Bennett, K., O'Reilly, D., Parsons, C., & Hughes, C. M. (2012). Potentially inappropriate prescribing and cost outcomes for older people: A cross-sectional study using the Northern Ireland Enhanced Prescribing Database. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 68(10), 1425–1433.  
<https://doi.org/10.1007/s00228-012-1249-y>
- Brahma, D.; Wahlang, J.; Marak, M.; Sangma, M. (2013). Adverse drug reactions in the elderly. *J Pharmacol Pharmacother*, 4(2), 91–94.
- Breier, A., Sutton, V. K., Feldman, P. D., Kadam, D. L., Ferchland, I., Wright, P., &

- Friedman, J. H. (2002). Olanzapine in the treatment of dopamimetic-induced psychosis in patients with Parkinson's disease. *Biological Psychiatry*, *52*(5), 438–445. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(02\)01392-6](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(02)01392-6)
- Bulloch, M. N., & Olin, J. L. (2014). Instruments for evaluating medication use and prescribing in older adults. *Journal of the American Pharmacists Association*, *54*(5), 530–537. <https://doi.org/10.1331/JAPhA.2014.13244>
- Carton, L., Cottencin, O., Lapeyre-Mestre, M., Geoffroy, P. A., Favre, J., Simon, N., ... Rolland, B. (2015). Off-Label Prescribing of Antipsychotics in Adults, Children and Elderly Individuals: A Systematic Review of Recent Prescription Trends. *Current Pharmaceutical Design*, *21*(23), 3280–3297.
- Castilho, E. C. D., Reis, A. M. M., Borges, T. L., Siqueira, L. D. C., & Miaso, A. I. (2018). Potential drug–drug interactions and polypharmacy in institutionalized elderly patients in a public hospital in Brazil. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, *25*(1), 3–13. <https://doi.org/10.1111/jpm.12431>
- Centre for Social Informatics, at the Faculty of Social Sciences, U. of L. (2019). One Click Survey. Retrieved from <https://www.1ka.si/d/en>
- Chatterjee, S., Chen, H., Johnson, M. L., & Aparasu, R. R. (2012). Comparative risk of cerebrovascular adverse events in community-dwelling older adults using risperidone, olanzapine and quetiapine: A multiple propensity score-adjusted retrospective cohort study. *Drugs and Aging*, *29*(10), 807–817. <https://doi.org/10.1007/s40266-012-0013-4>
- Chaumette, B., Masson, M., Barde, M., Gay, O., & Gaillard, R. (2018). Relais d'un antipsychotique par l'aripiprazole et risque d'agitation. *Encephale*, *44*(1), 88–90. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2017.02.007>
- Chen, J. J. (2017). Treatment of psychotic symptoms in patients with Parkinson disease. *Mental Health Clinician*, *7*(6), 262–270. <https://doi.org/10.9740/mhc.2017.11.262>
- Chow, E. S., Zangeneh-Kazemi, A., Akintan, O., Chow-Tung, E., Eppel, A., & Boylan, K. (2017). Prescribing practices of quetiapine for insomnia at a tertiary care inpatient child and adolescent psychiatry unit: A continuous quality improvement project. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *26*(2), 98–103.
- Cipolle, R. ., Strand, L. M., & Morley, P. C. (1998). *Pharmaceutical Care Practice*, *75*, 82–83, 96–101, 116. <https://doi.org/10.1155/2012/796590>
- Costa-Dias, M. J., Oliveira, A. S., Martins, T., Araújo, F., Santos, A. S., Moreira, C. N.,

- & José, H. (2014). Medication fall risk in old hospitalized patients: A retrospective study. *Nurse Education Today*, 34(2), 171–176. <https://doi.org/10.1016/j.nedt.2013.05.016>
- Crentsil, V., Lee, J., & Jackson, A. (2014). Quantitative Drug Benefit-Risk Assessment: Utility of Modeling and Simulation to Optimize Drug Safety in Older Adults. *Annals of Pharmacotherapy*, 48(3), 306–313. <https://doi.org/10.1177/1060028013514376>
- D'Agostino, R. B., Pencina, M. J., Massaro, J. M., & Coady, S. (2013). Cardiovascular disease risk assessment: Insights from Framingham. *Global Heart*, 8(1), 11–23. <https://doi.org/10.1016/j.gheart.2013.01.001>
- da Costa, F. A., Periquito, C., Carneiro, M. C., Oliveira, P., Fernandes, A. I., & Cavaco-Silva, P. (2016). Potentially inappropriate medications in a sample of Portuguese nursing home residents: Does the choice of screening tools matter? *International Journal of Clinical Pharmacy*, 38(5), 1103–1111. <https://doi.org/10.1007/s11096-016-0337-y>
- da Costa, F. A., Silvestre, L., Periquito, C., Carneiro, C., Oliveira, P., Fernandes, A. I., & Cavaco-Silva, P. (2016). Drug-Related Problems Identified in a Sample of Portuguese Institutionalised Elderly Patients and Pharmacists' Interventions to Improve Safety and Effectiveness of Medicines. *Drugs - Real World Outcomes*, 3(1), 89–97. <https://doi.org/10.1007/s40801-016-0061-x>
- Danielsson, B., Collin, J., Jonasdottir Bergman, G., Borg, N., Salmi, P., & Fastbom, J. (2016). Antidepressants and antipsychotics classified with torsades de pointes arrhythmia risk and mortality in older adults - A Swedish nationwide study. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 81(4), 773–783. <https://doi.org/10.1111/bcp.12829>
- De Deyn, P. P., Rabheru, K., Rasmussen, A., Bocksberger, J. P., Dautzenberg, P. L. J., Eriksson, S., & Lawlor, B. A. (1999). A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia. *Neurology*, 53(5), 946–955.
- De Deyn, Peter Paul, Carrasco, M. M., Deberdt, W., Jeandel, C., Hay, D. P., Feldman, P. D., ... Breier, A. (2004). Olanzapine versus placebo in the treatment of psychosis with or without associated behavioral disturbances in patients with Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 19(2), 115–126. <https://doi.org/10.1002/gps.1032>
- De Groot, M. C. H., Schuerch, M., De Vries, F., Hesse, U., Oliva, B., Gil, M., ... Klungel, O. H. (2014). Antiepileptic drug use in seven electronic health record databases in

- Europe: A methodologic comparison. *Epilepsia*, 55(5), 666–673.
- Dijkstra, M. E., van der Weiden, C. F. S., Schol-Gelok, S., Muller-Hansma, A. H. G., Cohen, G., van den Bemt, P. M. L. A., & Kruij, M. J. H. A. (2018). Venous thrombosis during olanzapine treatment: A complex association. *Netherlands Journal of Medicine*, 76(6), 263–268.
- Dimitrow, M. S., Airaksinen, M. S. A., Kivelä, S. L., Lyles, A., & Leikola, S. N. S. (2011). Comparison of prescribing criteria to evaluate the appropriateness of drug treatment in individuals aged 65 and older: A systematic review. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(8), 1521–1530. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03497.x>
- Divac, N., Prostran, M., Jakovcevski, I., & Cerovac, N. (2014). Second-generation antipsychotics and extrapyramidal adverse effects. *BioMed Research International*, 2014, 656370. <https://doi.org/10.1155/2014/656370>
- European Commission. (2015). Population structure and ageing. *Eurostat*, 1–10. Retrieved from [http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population\\_structure\\_and\\_ageing](http://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php/Population_structure_and_ageing)
- Fick, D. M., Semla, T. P., Steinman, M., Beizer, J., Brandt, N., Dombrowski, R., ... Sandhu, S. (2019). American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, 67(4), 674–694. <https://doi.org/10.1111/jgs.15767>
- Foster, P. D., Camacho, X., Vigod, S., Yao, Z., Juurlink, D. N., Paterson, J. M., ... Gomes, T. (2016). Trends in the use and cost of antipsychotics among older adults from 2007 to 2013: a repeated cross-sectional study. *CMAJ Open*, 4(2), E292–E297.
- Friedrichs, M., Shoshi, A., & Kleine, M. (2018). Data-Driven Assessment of Potentially Inappropriate Medication in the Elderly. *German Medical Data Sciences: A Learning Healthcare System*, 253, 125–129. <https://doi.org/10.3233/978-1-61499-896-9-125>
- Furtado, C. (2013). Psicofármacos: Evolução do consumo em Portugal Continental (2000 – 2012). *Gabinete de Estudos e Projectos. Infarmed, I.P.*, 1–21.
- Gallagher, P., Ryan, C., Byrne, S., Kennedy, J., & O'Mahony, D. (2008). STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int. Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 46(02), 72–83. <https://doi.org/10.5414/CP46072>
- Gareri, P., De Fazio, P., Manfredi, V. G., & De Sarro, G. (2014). Use and safety of

- antipsychotics in behavioral disorders in elderly people with dementia. *J Clin Psychopharmacol*, 34(1), 109–123.
- Gareri, Pietro, Segura-García, C., Manfredi, V. G. L., Bruni, A., Ciambone, P., Cerminara, G., ... De Fazio, P. (2014). Use of atypical antipsychotics in the elderly: A clinical review. *Clinical Interventions in Aging*, 16(9), 1363–1373.
- Garfinkel, D., & Mangin, D. (2010). Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: Addressing polypharmacy. *Archives of Internal Medicine*, 170(18), 1648–1654. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.355>
- Garland, R. (1991). The Mid-Point on a Rating Scale: Is it Desirable? *Marketing Bulletin*, 1991, 2, 66-70. *Marketing Bulletin*, 2, 66–70. Retrieved from <http://marketing-bulletin.massey.ac.nz>
- Goodnick, P. J., Jerry, J., & Parra, F. (2002). Psychotropic drugs and the ECG: focus on the QTc interval. *Expert Opin Pharmacother*, 3(5), 479–498. <https://doi.org/10.1517/14656566.3.5.479>
- Greil, W., Häberle, A., Schuhmann, T., Grohmann, R., & Baumann, P. (2013). Age and adverse drug reactions from psychopharmacological treatment: Data from the AMSP drug surveillance programme in Switzerland. *Swiss Medical Weekly*, 143, w13772. <https://doi.org/10.4414/smw.2013.13772>
- Gurwitz, J. H., Field, T. S., Avorn, J., McCormick, D., Jain, S., Eckler, M., ... Bates, D. W. (2000). Incidence and preventability of adverse drug events in nursing homes. *American Journal of Medicine*, 109(2), 87–94. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(00\)00451-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(00)00451-4)
- H., B., D., A., J., S., M., W., J., K., R., C., ... B., L. (2003). A randomized placebo-controlled trial of risperidone for the treatment of aggression, agitation, and psychosis of dementia. *Journal of Clinical Psychiatry*, 64(2), 134–143.
- H, O., EJ, L., AE, L., MD, Y., Y, Z., JP, M., ... GE, N. (2019). Getting to precision psychopharmacology Combining clinical and genetic information to predict fat gain from aripiprazole. *Journal of Psychiatric Research*, 114, 67–74. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.04.017>
- Hägg, S., Bate, A., Stahl, M., & Spigset, O. (2008). Associations between venous thromboembolism and antipsychotics: A study of the WHO database of adverse drug reactions. *Drug Safety*, 31(8), 685–694. <https://doi.org/10.2165/00002018-200831080-00005>

- Hálfðánarson, Ó., Zoëga, H., Aagaard, L., Bernardo, M., Brandt, L., Fusté, A. C., ... Bachmann, C. J. (2017). International trends in antipsychotic use: A study in 16 countries, 2005–2014. *European Neuropsychopharmacology*, *27*(10), 1064–1076.
- Haque, R. (2009). ARMOR: A tool to evaluate polypharmacy in elderly persons. *Annals of Long-Term Care*, *17*(6), 26–30.
- Hayes, J. F., Marston, L., Walters, K., Geddes, J. R., King, M., & Osborn, D. P. J. (2016). Adverse Renal, Endocrine, Hepatic, and Metabolic Events during Maintenance Mood Stabilizer Treatment for Bipolar Disorder: A Population-Based Cohort Study. *PLoS Medicine*, *13*(8). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002058>
- Hedna, K., Hakkarainen, K. M., Gyllensten, H., Jönsson, A. K., Petzold, M., & Hägg, S. (2015). Potentially inappropriate prescribing and adverse drug reactions in the elderly: A population-based study. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *71*(12), 1525–1533. <https://doi.org/10.1007/s00228-015-1950-8>
- Hefner, G., Stieffenhofer, V., Gabriel, S., Palmer, G., Müller, K. M., Röschke, J., & Hiemke, C. (2015). Side effects related to potentially inappropriate medications in elderly psychiatric patients under everyday pharmacotherapy. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *71*(2), 165–172. <https://doi.org/10.1007/s00228-014-1796-5>
- Herrmann, N., & Lanctôt, K. L. (2007). Pharmacologic management of neuropsychiatric symptoms of Alzheimer disease. *Canadian Journal of Psychiatry*, *52*(10), 630–646. <https://doi.org/10.1177/070674370705201004>
- Højlund, M., Pottegård, A., Johnsen, E., Kroken, R. A., Reutfors, J., Munk-Jørgensen, P., & Correll, C. U. (2019). Trends in utilization and dosing of antipsychotic drugs in Scandinavia: Comparison of 2006 and 2016. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *85*(7), 1598–1606. <https://doi.org/10.1111/bcp.13945>
- Holt, S., Schmiedl, S., & Thürmann, P. a. (2010). Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Deutsches Ärzteblatt International*, *107*(31–32), 543–551. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0543>
- Hulshof, T. A., Zuidema, S. U., van Meer, P. J. K., Gispén-de Wied, C. C., & Luijendijk, H. J. (2019). Baseline imbalances and clinical outcomes of atypical antipsychotics in dementia: A meta-epidemiological study of randomized trials. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, *28*(1), e1757. <https://doi.org/10.1002/mpr.1757>
- Huybrechts, K. F., Gerhard, T., Crystal, S., Olfson, M., Avorn, J., Levin, R., ...

- Schneeweiss, S. (2012). Differential risk of death in older residents in nursing homes prescribed specific antipsychotic drugs: Population based cohort study. *BMJ (Online)*, 344, 7848. <https://doi.org/10.1136/bmj.e977>
- Huybrechts, Krista F., Schneeweiss, S., Gerhard, T., Olfson, M., Avorn, J., Levin, R., ... Crystal, S. (2012). Comparative safety of antipsychotic medications in nursing home residents. *Journal of the American Geriatrics Society*, 60(3), 420–429. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03853.x>
- Iketani, R., Kawasaki, Y., & Yamada, H. (2017). Comparative utility of atypical antipsychotics for the treatment of psychosis in Parkinson's disease: A systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 40(11), 1976–1982. <https://doi.org/10.1248/bpb.b17-00602>
- INE. (2012). Censos - Resultados definitivos. Portugal - 2011. Retrieved August 26, 2019, from [https://censos.ine.pt/xportal/xmain?xpid=CENSOS&xpgid=censos\\_quadros](https://censos.ine.pt/xportal/xmain?xpid=CENSOS&xpgid=censos_quadros)
- Janus, S. I. M., Reinders, G. H., van Manen, J. G., Zuidema, S. U., & Ijzerman, M. J. (2017). Psychotropic Drug-Related Fall Incidents in Nursing Home Residents Living in the Eastern Part of The Netherlands. *Drugs in R and D*, 17(2), 321–328. <https://doi.org/10.1007/s40268-017-0181-0>
- Jester, D. J., Hyer, K., Molinari, V., Andel, R., & Rozek, E. (2018). Age-dependent determinants of antipsychotic use among newly admitted residents of skilled nursing facilities: A population-based study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 33(10), 1370–1382. <https://doi.org/10.1002/gps.4934>
- Katz, I. R., Jeste, D. V., Mintzer, J. E., Clyde, C., Napolitano, J., & Brecher, M. (1999). Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: A randomized, double-blind trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 60(2), 107–115. <https://doi.org/10.4088/JCP.v60n0207>
- Kaufmann, C. P., Tremp, R., Hersberger, K. E., & Lampert, M. L. (2014). Inappropriate prescribing: A systematic overview of published assessment tools. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 70(1), 1–11. <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1575-8>
- Keeney, S., Hasson, F., & McKenna, H. (2006). Consulting the oracle: Ten lessons from using the Delphi technique in nursing research. *Journal of Advanced Nursing*, 53(2), 205–212. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2006.03716.x>
- Kim, A., Lim, K. S., Lee, H., Chung, H., Yoon, S. H., Yu, K. S., ... Chung, J. Y. (2016).

- A thorough QT study to evaluate the QTc prolongation potential of two neuropsychiatric drugs, quetiapine and escitalopram, in healthy volunteers. *International Clinical Psychopharmacology*, 31(4), 210–217. <https://doi.org/10.1097/YIC.000000000000124>
- Kim, D. H., Huybrechts, K. F., Paterno, E., Marcantonio, E. R., Park, Y., Levin, R., ... Bateman, B. T. (2017). Adverse Events Associated with Antipsychotic Use in Hospitalized Older Adults After Cardiac Surgery. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(6), 1229–1237. <https://doi.org/10.1111/jgs.14768>
- Kim, J., & Parish, A. L. (2017). Polypharmacy and Medication Management in Older Adults. *Nursing Clinics of North America*, 52(3), 457–468. <https://doi.org/10.1016/j.cnur.2017.04.007>
- Kim, S., Lee, G., Kim, E., Jung, H., & Chang, J. (2017). Quetiapine misuse and abuse: Is it an atypical paradigm of drug seeking behavior? *Journal of Research in Pharmacy Practice*, 6(1), 12. <https://doi.org/10.4103/2279-042x.200987>
- Kirino, E. (2015). Use of aripiprazole for delirium in the elderly: A short review. *Psychogeriatrics*, 15(1), 75–84. <https://doi.org/10.1111/psyg.12088>
- Kuroda, N., Hamada, S., Sakata, N., Jeon, B., Iijima, K., Yoshie, S., ... Tamiya, N. (2019). Antipsychotic use and related factors among people with dementia aged 75 years or older in Japan: A comprehensive population-based estimation using medical and long-term care data. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 34(3), 472–479. <https://doi.org/10.1002/gps.5041>
- Lambert, B. L., Cunningham, F. E., Miller, D. R., Dalack, G. W., & Hur, K. (2006). Diabetes risk associated with use of olanzapine, quetiapine, and risperidone in Veterans Health Administration patients with schizophrenia. *American Journal of Epidemiology*, 164(7), 672–681. <https://doi.org/10.1093/aje/kwj289>
- Lao, K. S. J., Tam, A. W. Y., Wong, I. C. K., Besag, F. M. C., Man, K. K. C., Chui, C. S. L., & Chan, E. W. (2017). Prescribing trends and indications of antipsychotic medication in Hong Kong from 2004 to 2014: General and vulnerable patient groups. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 26(11), 1387–1394.
- Lau, D. T., Kasper, J. D., Potter, D. E. B., Lyles, A., & Bennett, R. G. (2005). Hospitalization and death associated with potentially inappropriate medication prescriptions among elderly nursing home residents. *Archives of Internal Medicine*, 165(1), 68–74. <https://doi.org/10.1001/archinte.165.1.68>
- Lee, S. S., Schwemm, A. K., Reist, J., Cantrell, M., Andreski, M., Doucette, W. R., ...

- Farris, K. B. (2009). Pharmacists' and pharmacy students' ability to identify drug-related problems using TIMER (Tool to Improve Medications in the Elderly via Review). *American Journal of Pharmaceutical Education*, 73(3).
- Lenander, C., Bondesson, Å., Viberg, N., Beckman, A., & Midlöv, P. (2018). Effects of medication reviews on use of potentially inappropriate medications in elderly patients; a cross-sectional study in Swedish primary care. *BMC Health Services Research*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/s12913-018-3425-y>
- Letmaier, M., Grohmann, R., Kren, C., Toto, S., Bleich, S., Engel, R., ... Kasper, S. (2018). Venous thromboembolism during treatment with antipsychotics: Results of a drug surveillance programme. *World Journal of Biological Psychiatry*, 19(3), 175–186. <https://doi.org/10.1080/15622975.2017.1285048>
- Letsas, K. P., Sideris, A., Kounas, S. P., Efremidis, M., Korantzopoulos, P., & Kardaras, F. (2006). Drug-induced QT interval prolongation after ciprofloxacin administration in a patient receiving olanzapine. *International Journal of Cardiology*, 109(2), 273–274. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.04.031>
- Linstone, H. A., & Turoff, M. (2002). *The Delphi Method Techniques and Applications*.
- Lucchetti, G., & Lucchetti, A. L. G. (2017). Inappropriate prescribing in older persons: A systematic review of medications available in different criteria. *Archives of Gerontology and Geriatrics*. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2016.09.003>
- Maina, G., & Ripellino, C. (2014). The risk of metabolic disorders in patients treated with asenapine or olanzapine: a study conducted on real-world data in Italy and Spain. *Expert Opinion on Drug Safety*, 13(9), 1149–1159. <https://doi.org/10.1517/14740338.2014.943732>
- Manceaux, P., Constant, E., Zdanowicz, N., Jacques, D., & Reynaert, C. (2011). Management of marked liver enzyme increase during olanzapine treatment: A case report and review of the literature. *Psychiatria Danubina*, 34(1), 83–89.
- Manchia, M., Firinu, G., Carpinello, B., & Pinna, F. (2017). Clinicians' adherence to clinical practice guidelines for cardiac function monitoring during antipsychotic treatment: A retrospective report on 434 patients with severe mental illness. *BMC Psychiatry*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1289-z>
- Marqués, P., Galicia, M., Martinez, V., Coullaut, V., & Piñol, C. (2010). P02-285 - Investigator assessment of clinical parameters after initiating Aripiprazole therapy. Prevention metabolic syndrome. *European Psychiatry*, 25, 920. [https://doi.org/10.1016/s0924-9338\(10\)70911-1](https://doi.org/10.1016/s0924-9338(10)70911-1)

- Masnoon, N., Shakib, S., Kalisch-Ellett, L., & Caughey, G. E. (2017). What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatrics*, *17*(1). <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0621-2>
- Medscape. (2019). Drug Interactions Checker. Retrieved from <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>
- Meng, Z., Gwag, T., Sui, Y., Park, S.-H., Zhou, X., & Zhou, C. (2019). The atypical antipsychotic quetiapine induces hyperlipidemia by activating intestinal PXR signaling. *JCI Insight*, *4*(3). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.125657>
- Minuti, A., Patrone, V., Giuberti, G., Spigno, G., Pietri, A., Battilani, P., & Ajmone Marsan, P. (2014). Nutrition and Ageing. *Studies in Health Technology and Informatics*. <https://doi.org/10.3233/978-1-61499-425-1-112>
- Moisan, J., Grégoire, J. P., Gaudet, M., & Cooper, D. (2005). Exploring the risk of diabetes mellitus and dyslipidemia among ambulatory users of atypical antipsychotics: A population-based comparison of risperidone and olanzapine. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, *14*(6), 427–436. <https://doi.org/10.1002/pds.1093>
- Montastruc, François, Bénard-Larivière, A., Noize, P., Pambrun, E., Diaz-Bazin, F., Tournier, M., ... Pariente, A. (2018). Antipsychotics use: 2006–2013 trends in prevalence and incidence and characterization of users. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *74*(5), 619–626.
- Montastruc, Francois, Sommet, A., Bondon-Guitton, E., Durrieu, G., Bui, E., Bagheri, H., ... Montastruc, J. L. (2012). The importance of drug-drug interactions as a cause of adverse drug reactions: A pharmacovigilance study of serotonergic reuptake inhibitors in France. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *68*(5), 767–775. <https://doi.org/10.1007/s00228-011-1156-7>
- Murray-Thomas, T., Jones, M. E., Patel, D., Brunner, E., Shatapathy, C. C., Motsko, S., & Van Staa, T. P. (2013). Risk of mortality (including sudden cardiac death) and major cardiovascular events in atypical and typical antipsychotic users: A study with the general practice research database. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*, *2013*. <https://doi.org/10.1155/2013/247486>
- O'mahony, D., O'sullivan, D., Byrne, S., O'connor, M. N., Ryan, C., & Gallagher, P. (2015). STOPP/START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: Version 2. *Age and Ageing*, *44*(2), 213–218. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu145>

- Osborn, D. P. J., Marston, L., Nazareth, I., King, M. B., Petersen, I., & Walters, K. (2017). Relative risks of cardiovascular disease in people prescribed olanzapine, risperidone and quetiapine. *Schizophrenia Research*, *183*, 116–123. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.11.009>
- Otero López, M. J., Castaño Rodríguez, B., Pérez Encinas, M., Codina Jané, C., Tamés Alonso, M. J., & Sánchez Muñoz, T. (2008). Actualización de la clasificación de errores de medicación del grupo Ruiz-Jarabo 2000. *Farmacia Hospitalaria*, *32*(1), 38–52. [https://doi.org/10.1016/S1130-6343\(08\)72808-3](https://doi.org/10.1016/S1130-6343(08)72808-3)
- Owens, D. G. C. (2015). *A Guide to the Extrapiramidal Side-Effects of Antipsychotic Drugs*. *British Journal of Psychiatry* (Vol. 206). <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.161885>
- Pariente, A., Fourrier-Réglat, A., Ducruet, T., Farrington, P., Béland, S. G., Dartigues, J. F., ... Moride, Y. (2012). Antipsychotic use and myocardial infarction in older patients with treated dementia. *Archives of Internal Medicine*, *172*(8), 648–653. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2012.28>
- Parker, C., Coupland, C., & Hippisley-Cox, J. (2010). Antipsychotic drugs and risk of venous thromboembolism: Nested case-control study. *BMJ (Online)*, *341*(7774), 641. <https://doi.org/10.1136/bmj.c4245>
- Passarelli, M. C. G., Jacob-Filho, W., & Figueras, A. (2005). Adverse drug reactions in an elderly hospitalised population: inappropriate prescription is a leading cause. *Drugs & Aging*, *22*(9), 767–777. <https://doi.org/2295> [pii]
- Paulzen, M., Haen, E., Stegmann, B., Unterecker, S., Hiemke, C., Gründer, G., & Schoretsanitis, G. (2017). Clinical response in a risperidone-medicated naturalistic sample: patients' characteristics and dose-dependent pharmacokinetic patterns. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *267*(4), 325–333. <https://doi.org/10.1007/s00406-016-0736-z>
- Pharmaceutical Care Network Europe. (2009). Working group on drug-related problems.
- Qi, K., Reeve, E., Hilmer, S. N., Pearson, S. A., Matthews, S., & Gnjdic, D. (2015). Older peoples' attitudes regarding polypharmacy, statin use and willingness to have statins deprescribed in Australia. *International Journal of Clinical Pharmacy*, *37*(5), 949–957. <https://doi.org/10.1007/s11096-015-0147-7>
- Randel, J., German, T., Ewing, D., & Gorman, M. (2018). Development and the Rights of Older People. In *The Ageing and Development Report* (pp. 3–21). <https://doi.org/10.4324/9781315071541-2>

- Rasmussen, S. A., Rosebush, P. I., & Mazurek, M. F. (2017). The Relationship between Early Haloperidol Response and Associated Extrapyramidal Side Effects. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 37(1), 8–12. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000637>
- Reeve, E., Wiese, M. D., & Mangoni, A. A. (2015). Alterations in drug disposition in older adults. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 11(4), 491–508. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1004310>
- Ribeiro, E. L. A., de Mendonça Lima, T., Vieira, M. E. B., Storpirtis, S., & Aguiar, P. M. (2018). Efficacy and safety of aripiprazole for the treatment of schizophrenia: an overview of systematic reviews. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 74(10), 1215–1233. <https://doi.org/10.1007/s00228-018-2498-1>
- Rigler, S. K., Shireman, T. I., Cook-Wiens, G. J., Ellerbeck, E. F., Whittle, J. C., Mehr, D. R., & Mahnken, J. D. (2013). Fracture risk in nursing home residents initiating antipsychotic medications. *Journal of the American Geriatrics Society*, 61(5), 715–722. <https://doi.org/10.1111/jgs.12216>
- Rochon, P. A., & Gurwitz, J. H. (1997). Optimising drug treatment for elderly people: The prescribing cascade. *British Medical Journal*, 315, 1096–1099.
- Rognstad, S., Brekke, M., Fetveit, A., Spigset, O., Wyller, T. B., & Straand, J. (2009). The norwegian general practice (NORGEP) criteria for assessing potentially inappropriate prescriptions to elderly patients. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 27(3), 153–159. <https://doi.org/10.1080/02813430902992215>
- Sadibašić, B., Macić-Džanković, A., Sabić, A., Torlak, B., Lastrić, G., & Custović, A. (2014). The incidence of dyslipidemia (hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia) in patients treated with the new generation of antipsychotic drugs compared to conventional therapy. *Medicinski Glasnik : Official Publication of the Medical Association of Zenica-Doboj Canton, Bosnia and Herzegovina*, 11(2), 350–355.
- Sahlberg, M., Holm, E., Gislason, G. H., Køber, L., Torp-Pedersen, C., & Andersson, C. (2015). Association of selected antipsychotic agents with major adverse cardiovascular events and noncardiovascular mortality in elderly persons. *Journal of the American Heart Association*, 4(9). <https://doi.org/10.1161/JAHA.114.001666>
- Salzman, C., Jeste, D. V., Meyer, R. E., Cohen-Mansfield, J., Cummings, J., Grossberg, G. T., ... Zubenko, G. S. (2008). Elderly patients with dementia-related symptoms of severe agitation and aggression: Consensus statement on treatment options,

- clinical trials methodology, and policy. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69(6), 889–898. <https://doi.org/10.4088/JCP.v69n0602>
- Saraf, A. A., Petersen, A. W., Simmons, S. F., Schnelle, J. F., Bell, S. P., Kripalani, S., ... Vasilevskis, E. E. (2016). Medications associated with geriatric syndromes and their prevalence in older hospitalized adults discharged to skilled nursing facilities. *Journal of Hospital Medicine*, 11(10), 694–700. <https://doi.org/10.1002/jhm.2614>
- Schroeck, J. L., Ford, J., Conway, E. L., Kurtzhals, K. E., Gee, M. E., Vollmer, K. A., & Mergenhagen, K. A. (2016). Review of Safety and Efficacy of Sleep Medicines in Older Adults. *Clinical Therapeutics*, 38(11), 2340–2372. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.09.010>
- Shin, J. Y., Choi, N. K., Jung, S. Y., Lee, J., Kwon, J. S., & Park, B. J. (2013). Risk of ischemic stroke with the use of risperidone, quetiapine and olanzapine in elderly patients: A population-based, case-crossover study. *Journal of Psychopharmacology*, 27(7), 638–644. <https://doi.org/10.1177/0269881113482530>
- Shulman, M., Miller, A., Misher, J., & Tentler, A. (2014). Managing cardiovascular disease risk in patients treated with antipsychotics: A multidisciplinary approach. *Journal of Multidisciplinary Healthcare*, 7, 489–501. <https://doi.org/10.2147/JMDH.S49817>
- Silva, C., Ramalho, C., Luz, I., Monteiro, J., & Fresco, P. (2015). Drug-related problems in institutionalized, polymedicated elderly patients: opportunities for pharmacist intervention. *International Journal of Clinical Pharmacy*, 37(2), 327–334. <https://doi.org/10.1007/s11096-014-0063-2>
- Sjöqvist, F., & Alván, G. (1983). Aging and drug disposition - Metabolism. *Journal of Chronic Diseases*, 36(1), 31–37. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(83\)90040-1](https://doi.org/10.1016/0021-9681(83)90040-1)
- Somers, A., Mallet, L., Van Der Cammen, T., Robays, H., & Petrovic, M. (2012). Applicability of an adapted medication appropriateness index for detection of drug-related problems in geriatric inpatients. *American Journal Geriatric Pharmacotherapy*, 10(2), 101–109. <https://doi.org/10.1016/j.amjopharm.2012.01.003>
- Sönnerstam, E., Sjölander, M., & Gustafsson, M. (2017). An evaluation of the prevalence of potentially inappropriate medications in older people with cognitive impairment living in Northern Sweden using the EU(7)-PIM list. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 73(6), 735–742. <https://doi.org/10.1007/s00228-017-2218-2>
- Spina, E., & De Leon, J. (2014). Clinically relevant interactions between newer

- antidepressants and second-generation antipsychotics. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, 10(5), 721–746. <https://doi.org/10.1517/17425255.2014.885504>
- Stanaszek, W. F., & Baker, D. (1983). Drug monitoring in the geriatric patient. *American Pharmacy*, 23(7), 32–37. [https://doi.org/10.1016/S0160-3450\(16\)32015-3](https://doi.org/10.1016/S0160-3450(16)32015-3)
- Stip, E., Abdel-Baki, A., Roy, M.-A., Bloom, D., & Grignon, S. (2019). Antipsychotiques à Action Prolongée: Révision de l’algorithme QAAPAPLE. *The Canadian Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1177/0706743719847193>
- Street, J. S., Clark, W. S., Kadam, D. L., Mitan, S. J., Juliar, B. E., Feldman, P. D., & Breier, A. (2001). Long-term efficacy of olanzapine in the control of psychotic and behavioral symptoms in nursing home patients with Alzheimer’s dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. [https://doi.org/10.1002/1099-1166\(200112\)16:1+<::aid-gps569>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1099-1166(200112)16:1+<::aid-gps569>3.0.co;2-j)
- Street Js, C. W. S. G. K. S. C. J. L. B. F. P. T. R. N. M. S. J. K. D. L. S. T. M. F. P. D. T. G. D. B. A., Street, J. S., Clark, W. S., Gannon, K. S., Cummings, J. L., Bymaster, F. P., ... Breier, A. (2000). Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The HGEU Study Group. *Archives of General Psychiatry*, 57, 968–976.
- Sultana, J., Giorgianni, F., Rea, F., Lucenteforte, E., Lombardi, N., Mugelli, A., ... Vetrano, D. L. (2019). All-cause mortality and antipsychotic use among elderly persons with high baseline cardiovascular and cerebrovascular risk: a multi-center retrospective cohort study in Italy. *Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology*, 15(2), 179–188. <https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1561860>
- Suzman, R., & Beard, J. (2011). Global Health and Aging. *NIH Publication No 117737*, 1(4), 273–277. <https://doi.org/11-7737>
- Suzuki, Y., Sugai, T., Fukui, N., Watanabe, J., Ono, S., Tsuneyama, N., ... Someya, T. (2013). Changes in QT interval after switching to quetiapine in Japanese patients with schizophrenia. *Human Psychopharmacology*, 28(1), 94–96. <https://doi.org/10.1002/hup.2277>
- Szmulewicz, A. G., Angriman, F., Pedroso, F. E., Vazquez, C., & Martino, D. J. (2017). Long-Term Antipsychotic Use and Major Cardiovascular Events: A Retrospective Cohort Study. *J Clin Psychiatry*, 78(8), e905–e912.
- Takeuchi, Y., Kajiyama, K., Ishiguro, C., & Uyama, Y. (2015). Atypical Antipsychotics

- and the Risk of Hyperlipidemia: A Sequence Symmetry Analysis. *Drug Safety*, 38(7), 641–650. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0298-4>
- Townsend, L. K., Pepler, W. T., Bush, N. D., & Wright, D. C. (2018). Obesity exacerbates the acute metabolic side effects of olanzapine. *Psychoneuroendocrinology*, 88, 121–128. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2017.12.004>
- US Department of Health and Human Services. (2013). Assessing Cardiovascular Risk: systematic evidence review from the risk assessment work group. *Seattle: National Institutes of Health*.
- US Food and Drug Administration. (2008). Information for Healthcare Professionals: Conventional Antipsychotics. *FDA*.
- Van Der Spek, K., Gerritsen, D. L., Smalbrugge, M., Nelissen-Vrancken, M. H. J. M. G., Wetzels, R. B., Smeets, C. H. W., ... Koopmans, R. T. C. M. (2016). Only 10% of the psychotropic drug use for neuropsychiatric symptoms in patients with dementia is fully appropriate. the PROPER I-study. *International Psychogeriatrics*, 28(10), 1589–1595. <https://doi.org/10.1017/S104161021600082X>
- Vardanyan, H., Mosegui, G. B. G., & Miranda, E. S. (2018). Skills and Core Competencies of Pharmacists in Humanitarian Assistance. *Prehospital and Disaster Medicine*, 33(3), 266–272. <https://doi.org/10.1017/S1049023X18000304>
- Vázquez-Bourgon, J., Pérez-Iglesias, R., Ortiz-García de la Foz, V., Suárez Pinilla, P., Díaz Martínez, Á., & Crespo-Facorro, B. (2018). Long-term metabolic effects of aripiprazole, ziprasidone and quetiapine: a pragmatic clinical trial in drug-naïve patients with a first-episode of non-affective psychosis. *Psychopharmacology*, 235(1), 245–255. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4763-x>
- Verdasca, J., Costa, F. A., Ramos, C., Murteira, R., & Miranda, A. (2019). The South Region Cancer Registry: an evaluation of its exhaustiveness in a cohort of lung cancer patients. *Thoracic Cancer*, 10(2), 330–334. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12915>
- Vijay, A., Becker, J. E., & Ross, J. S. (2018). Patterns and predictors of off-label prescription of psychiatric drugs. *PLoS ONE*, 13(7).
- Vinks, T. H. A. M., Egberts, T. C. G., De Lange, T. M., & De Koning, F. H. P. (2009). Pharmacist-based medication review reduces potential drug-related problems in the elderly: The SMOG controlled trial. *Drugs and Aging*, 26(2), 123–133. <https://doi.org/10.2165/0002512-200926020-00004>

- Wang, J., Liu, Y. S., Zhu, W. X., Zhang, F. Q., & Zhou, Z. H. (2014). Olanzapine-induced weight gain plays a key role in the potential cardiovascular risk: Evidence from heart rate variability analysis. *Scientific Reports*, *4*, 7394. <https://doi.org/10.1038/srep07394>
- Wenger, N. S., Roth, C. P., Shekelle, P., Chang, J., Fung, C., Ganz, D., ... Young, R. (2007). Introduction to the Assessing Care of Vulnerable Elders-3 quality indicator measurement set. *Journal of the American Geriatrics Society*. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2007.01328.x>
- Wooltorton, E. (2002). Risperidone (Risperdal): Increased rate of cerebrovascular events in dementia trials. *CMAJ*, *167*(11), 1269–1270.
- World Health Organization. (2002). Safety of Medicines - A Guide to Detecting and Reporting Adverse Drug Reactions - Why Health Professionals Need to Take Action.
- World Health Organization. (2003). Introduction to Drug Utilization Research World Health Organization WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology, 38–40. Retrieved from [https://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/Drug\\_utilization\\_research.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/Drug_utilization_research.pdf)
- World Health Organization. (2018). WHOCC - ATC DDD Index. *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology*.
- Xing, S., Kim, S., Schumock, G. T., Touchette, D. R., Calip, G. S., Leow, A. D., & Lee, T. A. (2018). Risk of Diabetes Hospitalization or Diabetes Drug Intensification in Patients With Depression and Diabetes Using Second-Generation Antipsychotics Compared to Other Depression Therapies. *The Primary Care Companion For CNS Disorders*, *20*(3). <https://doi.org/10.4088/pcc.17m02220>
- Yunusa, I., Alsumali, A., Garba, A. E., Regestein, Q. R., & Eguale, T. (2019). Assessment of Reported Comparative Effectiveness and Safety of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia: A Network Meta-analysis. *JAMA Network Open*, *2*(3), e190828. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.0828>



## ANEXOS

Anexo I – *Abstract* apresentado no 11th PCNE Working Conference 2019, publicado no Int J Clin Pharm 2019; <https://doi.org/10.1007/s11096-019-00805-7>

Int J Clin Pharm

---

**Antipsychotic drug consumption in Portugal: a nationwide trend from 2008 to 2017**

Catarina Bernardo<sup>1</sup>, João Pedro Aguiar<sup>2</sup>, Filipa Alves da Costa<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigação Interdisciplinar Egas Moniz (CiiEM), Instituto Universitário Egas Moniz (IUEM), Caparica, Portugal. <sup>2</sup>The Research Institute for Medicines (iMED.Ulisboa), Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal. <sup>3</sup>Centro de Investigação Interdisciplinar Egas Moniz, (CiiEM), Instituto Universitário Egas Moniz (IUEM), Caparica, Portugal and Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal. (catarina.simo.es.bernardo@gmail.com)

**Background:** Antipsychotics are useful in treating several mental disorders but are associated with a wide range of adverse events. In Portugal, a worrisome increase from 5 to 14 DDD per 1000 inhabitants per day (+171%) was observed in the consumption of these medications from 2000 to 2012. However, there are no up-to-date data available on this topic.

**Purpose:** Our aim is to analyse the trend of antipsychotic drug consumption in Portugal from 2008–2017.

**Method:** Data on antipsychotic consumption was extracted from the regulatory agency (INFARMED) database, which gathers information on dispensed medicines in community pharmacies in mainland Portugal reimbursable through the national health system or subsystems in place. Consumption data were obtained for the 10-year period (2008–2017). Annual data on the size of the population was obtained from the Portuguese Institute of National Statistics, stratified by regions. The trend in antipsychotic drug consumption was expressed in DDD per 1000 inhabitants per day (DHD). Analysis was made by pharmacological group (typical and atypical), active substance and chemical structure (ATC codes). Results were analysed globally and stratified by region (Norte, Centro, Lisboa, Alentejo and Algarve).

**Findings:** Antipsychotic drug consumption revealed an increase of 157.6–259.64 DHD per day (+64%). Typical antipsychotics (TAP) continue to be less consumed in 2017 (62.78 DHD) compared to atypical antipsychotics (AAP), with 196.66 DHD. The AAP/TAP ratio increased 3 times during the analysed decade. Quetiapine (highest rate: +4.5), Olanzapine (+2.5), Paliperidone (+2.1) and Aripiprazole (+1.0) were the medicines in which consumption increased the most. Quetiapine was the most consumed antipsychotic drug in this 10-year period, followed by Haloperidol, Olanzapine and Risperidone. Analysing by chemical structure, Diazepines, oxazepines, thiazepines and oxepines (+69.5%) and other antipsychotics (+31.8%) are the groups with the highest consumption between 2008 and 2017. Stratifying by region, results may suggest differences in TAP's consumption trends, which could be explained by prescribing patterns or specific population characteristics unidentified by our data.

## Anexo II – Autorização da realização do projeto

**Comissão de Ética**

---



**Proc. Interno nº 658**

Ex.ma Senhora  
**Catarina Simões Bernardo**

Monte de Caparica, 26 de setembro de 2018.

Ex.ma Senhora,

Após entrega da documentação em falta a resposta ao Pedido de Parecer que submeteu à apreciação da Comissão de Ética da Egas Moniz, com o tema denominado "Development and validation of SMART indicators for major cardiovascular adverse events in the prescription of antipsychotics in the elderly patient", foi aprovado.

Com os melhores cumprimentos,

A Presidente da Comissão de Ética da Egas Moniz

Prof.<sup>a</sup> Doutora  Maria Fernanda de Mesquita

### Anexo III – Formulário Consentimento Informado (Residência)



Monte de Caparica, 18 de setembro de 2018

Exmo.(a) Sr.(a),

No âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas para a realização da Dissertação de Mestrado do Instituto Universitário Egas Moniz, sob a orientação da Professora Doutora Filipa Alves da Costa e do Mestre João Pedro Aguiar, solicita-se autorização para a participação no projeto “*Desenvolvimento e validação de indicadores SMART para eventos adversos cardio e cerebrovasculares major na prescrição de antipsicóticos no doente idoso*” a idosos residentes com os objetivos de:

1. Desenvolver e validar indicadores sensíveis, específicos, mensuráveis, tangíveis e relevantes (*SMART*) para eventos adversos cardio e cerebrovasculares *major* na prescrição de antipsicóticos no doente idoso;
2. Determinar a prevalência de antipsicóticos como PIM (Potentially Inappropriate Medications) numa amostra de idosos, utilizando os indicadores desenvolvidos;
3. Comparar a prevalência de antipsicóticos como PIM numa amostra de idosos, utilizando uma lista de referência (e.g. critérios de Beers ou critérios START/STOPP).

A participação neste estudo é voluntária. O utente, ao assinar este consentimento, autoriza a consulta da lista de medicamentos que lhe estão atualmente prescritos, sendo que esta permanecerá confidencial e registada com um código atribuído ao utente, para que assim não seja possível qualquer associação entre os dados recolhidos e a identificação do utente. A sua não participação não lhe trará qualquer prejuízo.

Este estudo pode trazer benefícios tais como: (a) melhorar a qualidade da prescrição de antipsicóticos nesta população no que concerne ao risco cardiovascular; (b) orientar a prescrição de antipsicóticos em determinados subgrupos da população idosa; (c) conhecer a prevalência da prescrição inapropriada de antipsicóticos no doente idoso, utilizando os indicadores desenvolvidos; e (d) verificar a sua especificidade em comparação com critérios já desenvolvidos. À comunidade científica, com a sua participação, colaborará no progresso do conhecimento na área da Farmácia Clínica, permitindo melhorar a qualidade da prática clínica atual.

A informação recolhida destina-se unicamente a tratamento estatístico e/ou publicação e será tratada pelos orientadores e/ou pelos seus mandatados. A sua recolha é anónima e confidencial.

*(Riscar o que não interessa)*

**ACEITO/NÃO ACEITO** participar neste estudo, confirmando que fui esclarecido sobre as condições do mesmo e que não tenho dúvidas.

---

*(Assinatura do participante ou, no caso de menores, do pai/mãe ou tutor legal)*

**Anexo IV** – Abstract apresentado no 79th FIP World Congress of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences 2019



**Pharmaceutical sciences:**

**Pharmacy practice research**

FIPSUB-2100

**CLINICALLY RELEVANT INTERACTIONS WITH ANTIPSYCHOTICS IN NURSING HOMES**

Catarina S. Bernardo<sup>1</sup>, João Pedro Aguiar<sup>2</sup>, Filipa Alves da Costa<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigação Interdisciplinar Egas Moniz (CiiEM), Instituto Universitário Egas Moniz (IUEM, Instituto Universitário Egas Moniz, Almada, <sup>2</sup>The Research Institute for Medicines (iMED.Ulisboa), Faculdade de Farmácia; Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

**My preferred method of presentation is:** Oral Presentation

**Please fill in the presenting author's organization:** Catarina Bernardo

**Background:** Antipsychotics (APs) have been linked to several clinically relevant drug-drug interactions but little is known about their management in nursing homes.

**Purpose:** To characterise clinically relevant drug-drug interactions involving APs and to assess their prevalence in nursing homes.

**Methods:** We conducted a cross-sectional study in two nursing homes in Portugal, including patients aged  $\geq 65$  and prescribed  $\geq 1$  AP. Interactions were identified using Drug Interaction Checker and clinical relevance defined using this same tool. Data were analysed using Microsoft Excel 2016.

**Results:** A total of 59 patients ( $83.7 \pm 7.1$  years) were analysed, prescribed a mean of  $1.6 \pm 0.7$  AP, mostly on a regular basis (61.0%;  $n=36$ ). The majority were exclusively prescribed atypical APs (59.3%;  $n=35$ ), 11.9% ( $n=7$ ) only typical APs and 28.8% ( $n=17$ ) both. Nearly 90% reported interactions with APs, (mean= $2.9 \pm 2.3$ /patient). Most interactions were with antidepressants (27.2%;  $n=46$ ), benzodiazepines (22.4%;  $n=38$ ), and other APs (10.6%;  $n=18$ ), totalling 169 interactions. The majority were “to be closely monitored” (83.4%;  $n=141$ ), mostly due to the sedation effect (56.7%;  $n=80$ ). Quetiapine was the most often involved in interactions (45.6%;  $n=77$ ), where 9.1% ( $n=7$ ) were considered “serious”. Haloperidol also registered 37 interactions (21.9%), four of which resulted in increased QTc interval (10.8%).

**Conclusion:** Data showed that the pharmacist contributed to the identification of clinically relevant AP-drug interactions in 1/3 of patients. Future work will focus on intervening in these situations.

**References:** Medscape. Drug Interactions Checker [Internet]. 2019. Available from: <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

**Anexo V** – *Abstract* selecionado para comunicação oral no 48th Symposium of European Society of Clinical Pharmacy (ESCP), a publicar no *Int J Clin Pharm*

## Abstract Submission for ESCP 2019 Symposium

*Community Pharmacy - Pharmaceutical care*

ESCP19SY-1158

**The role of the pharmacist in optimizing antipsychotic use among elderly patients with dementia in nursing homes: is there enough exhaustiveness in medical records?**

C. Bernardo<sup>1</sup>, J. P. Aguiar<sup>2</sup>, F. Alves da Costa<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Centro de Investigação Interdisciplinar Egas Moniz (CiiEM), Instituto Universitário Egas Moniz, Almada, <sup>2</sup>The Research Institute for Medicines (iMED.Ulisboa), Faculdade de Farmácia, Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal

**Is this work original?:** Yes

**Background and Objective:** Optimizing pharmacotherapy among nursing home residents is a challenge. Antipsychotic use has been linked to stroke risk among demented elderly. Medical records may include information to help healthcare providers, but the extent to which nursing homes' medical records is complete to optimize antipsychotic use is unknown and may vary. Our main goal was to evaluate the exhaustiveness of clinical and therapeutic variables in a selected sample.

**Setting and Method:** We conducted a cross-sectional study in two nursing homes in Portugal (09/2018-04/2019). Medical records (paper or electronic-based) were analysed by a pharmacist. Information compiled nursing notes, medical records, pharmacotherapeutic profile, emergency department and hospital discharge reports, laboratory tests and demographic characteristics. Data were extracted prioritising variables described in the literature to optimize antipsychotic use among demented elderly and were further divided into two groups: patient-related features (*e.g.* age, sex, hepatic function, renal function, comorbidities, weight, lipids, electrocardiogram (ECG), electrolytic imbalances, and perceived general health status (as recorded by the nurse)) and drug-related features (*e.g.* dose, frequency and previous medications). Data exhaustiveness was classified into high (missing values <1%), medium (missing [1–15%]) or low (missing values > 15%). Descriptive analysis was undertaken using Microsoft Excel 2016.

**Main outcome measures:** Exhaustiveness classification for each variable type.

**Results:** From 113 medical records, 59 patients had antipsychotics' prescribed. Medical charts were mostly in electronic format (54,3%; n=27). High exhaustiveness was reported for age (0%; n=0), sex (0%; n=0), comorbidities (0%; n=0), general health (0%; n=0), blood pressure registers (0,02%; n=1) and medication intake frequency (0,03%; n=2). Medium exhaustiveness was seen for previous medications (10,2%; n=6). The remaining variables, representing the majority, had low exhaustiveness: hepatic function (33,9%; n=20), renal function and lipids values (35,6%; n=21), dose (39,0%; n=23), ionogram (42,4%;n=25), weight (66,1%; n=39) and ECG (96,6%;n=57). Pharmaceutical dosage form and family history (100%; n=0) were not found in any record, which seems worrisome.

**Conclusion:** Analysed medical charts were not complete enough to be useful for antipsychotic use optimisation. Complete information is a pre-requisite for pharmacists to ensure medication is effective and safe at an individual patient level, enabling safer transitions of care. Current data would only enable population-based analysis (*e.g.* Beers criteria).

**Disclosure of Interest:** None Declared

## Anexo VI – Formulário Consentimento Informado (Painel e-Delphi)



Monte de Caparica, 10 de junho de 2019

Exmo.(a) Dr.(a),

No âmbito do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas para a realização da Dissertação de Mestrado Integrado no Instituto Universitário Egas Moniz (IUEM), sob a orientação da Prof. Doutora Filipa Alves da Costa e do Mestre João Pedro Aguiar, solicita-se a sua autorização para a participação no projeto “Desenvolvimento e validação de indicadores SMART na prescrição de antipsicóticos no idoso” com os objetivos de:

- a) Identificar possíveis indicadores SMART (*specific, measurable, assignable, realistic and time-related*) para eventos adversos cardiovasculares na prescrição de antipsicóticos no doente idoso;
- b) Determinar a prevalência de antipsicóticos como MPI (Medicamentos Potencialmente Inadequados) numa amostra de idosos, utilizando os indicadores desenvolvidos;
- c) Comparar a prevalência de antipsicóticos como MPI numa amostra de idosos, utilizando uma lista de referência (e.g. critérios de Beers ou critérios START/STOPP).

A sua participação neste estudo é voluntária. Ao assinar este consentimento, autoriza a sua participação, pelo que lhe será atribuído um código alfanumérico de forma a garantir o seu anonimato. Serão recolhidos dados sociodemográficos (sexo, idade, anos de experiência profissional, nível de habilitações, país onde atualmente exerce e qual a sua especialidade) bem como a sua opinião em relação aos indicadores apresentados para cada fármaco em análise. Ser-lhe-á solicitado que analise os indicadores propostos quanto à sua relevância e exequibilidade, utilizando uma escala de Likert de 5-itens em que 1 corresponde a “discordo totalmente” e 5 “concordo totalmente”. No decorrer do questionário a enviar, poderá ainda sugerir indicadores que lhe pareçam relevantes, mas que não se encontram contemplados na lista disponibilizada. Serão estabelecidas 3 rondas, de forma a que consigamos atingir um consenso ( $\geq 70\%$ ). A sua não participação não lhe trará qualquer prejuízo.

Este estudo pode trazer benefícios tais como: (a) melhorar a qualidade da prescrição de antipsicóticos nesta população no que concerne ao risco cardiovascular; (b) orientar a prescrição de antipsicóticos em determinados subgrupos da população idosa; (c) conhecer a prevalência da prescrição inapropriada de antipsicóticos no doente idoso, utilizando os indicadores desenvolvidos; e (d) verificar a sua especificidade em comparação com critérios já desenvolvidos. À comunidade científica, com a sua participação, colaborará no progresso do conhecimento na área da Farmácia Clínica, permitindo melhorar a qualidade da prática clínica atual.

A informação recolhida destina-se unicamente a tratamento estatístico e/ou publicação e será tratada pelos orientadores e/ou pelos seus mandatados. A sua recolha é anónima e confidencial.

ACEITO/NÃO ACEITO (riscar o que não interessa) participar neste estudo, confirmando que fui esclarecido sobre as condições do mesmo e que não tenho dúvidas.

---

(Assinatura do participante)

## Anexo VII - Questionário 1ªronda e-Delphi: Validação de Indicadores SMART na prescrição de antipsicóticos no idoso

Os idosos são utilizadores frequentes da classe de antipsicóticos de forma off-label, o que pode conduzir a um maior risco de desenvolvimento de efeitos adversos. Os antipsicóticos de primeira geração ou típicos apresentam maior afinidade para os receptores D2, levando a um aumento do risco de efeitos extrapiramidais. Os antipsicóticos atípicos surgem como uma alternativa mais segura e com menor risco de efeitos adversos extrapiramidais. No entanto, os antipsicóticos atípicos são mais propensos a causar eventos adversos cardiovasculares, facto relatado em muitos estudos. Esses eventos incluíam taquicardia, sístoles extra atriais e ventriculares, prolongamento do intervalo QTc, inversão da onda T, depressão do segmento ST e bloqueios atrioventriculares.(1)(2) Várias listas consideram antipsicóticos como medicamentos potencialmente inadequados, porém não especificam em quais condições possuem essa definição ou qual é a alternativa. Para minimizar este problema, é importante criar ferramentas que possam ajudar os profissionais de saúde na prescrição de antipsicóticos. Estes dados sugerem que o desenvolvimento de indicadores específicos, mensuráveis, atingíveis, relevantes e limitados pelo tempo (SMART) poderão levar a práticas de prescrição mais seguras no idoso, minimizando especialmente o risco de ocorrência de eventos cardiovasculares maior (enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral).

1.Gareri P, De Fazio P, Manfredi VG, De Sarro G. Use and safety of antipsychotics in behavioral disorders in elderly people with dementia. J Clin Psychopharmacol. 2014;34(1):109–23.2.Tiller J, Ames D, Brodaty H, Byrne G, Chawla S, Halliday G, et al. Antipsychotic use in the elderly: What doctors say they do, and what they do. Australas J Ageing. 2008;27(3):134–42.

### Q19\_2 - Caro participante,

Este questionário está dividido em 3 partes: a primeira com questões relacionadas com aspectos sociodemográficos; a segunda, onde lhe será solicitado que avalie a relevância clínica e a viabilidade dos indicadores SMART apresentados para cada fármaco (haloperidol, quetiapina, olanzapina e aripiprazol); e, finalmente, a terceira, em que terá de selecionar em qual dos fármacos tem mais dificuldade em avaliar a relação benefício / risco durante a prática clínica.

### Q1 - Por favor introduza o código que lhe foi atribuído:

### XSEX - Sexo:

- Masculino  
 Feminino

### Q2 - Idade:

### Q4 - Quando prescreve Haloperidol a um idoso (indivíduo com idade igual ou superior a 65 anos), atribua a importância relativa que dá a cada um dos indicadores abaixo indicados antes de decidir que será provavelmente seguro e efetivo:

	Muito importante	Importante	Nem importante nem pouco importante	Pouco importante	Nada importante
Idade:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Função renal:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Função hepática:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Comorbidades:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Electrocardiograma:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Distúrbios eletrolíticos (K+ e Mg2+):	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Medicação concomitante:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

### Q5 - Quando prescreve Haloperidol a um idoso (indivíduo com idade igual ou superior a 65 anos), avalie a frequência com que tem acesso aos seguintes indicadores antes de decidir que considera o medicamento seguro e efetivo:

	Sempre	Frequentemente	As vezes	Raramente	Nunca
Idade:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Função Renal:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Função hepática:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Comorbidades:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Electrocardiograma:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Distúrbios eletrolíticos (K+ e Mg2+):	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Medicação concomitante:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

### Q6 - Quando estes indicadores não se encontram disponíveis, qual a facilidade que tem em solicitá-los em tempo útil para poder prescrever Haloperidol a um idoso (indivíduo com idade igual ou superior a 65 anos), com confiança:

### XEDU1 - Por favor indique o seu grau de habilitações:

- Licenciatura  
 Mestrado  
 Doutoramento  
 Outro

### XEDU - Qual é a sua especialidade?

- Psiquiatria  
 Neurologia  
 Medicina Interna  
 Medicina Geral e Familiar  
 Gerontologia  
 Farmacologia  
 Outra:

### XAGE - Anos de experiência:

- 10 anos ou inferior  
 >10 anos a 20 anos  
 >20 anos

### XSTS - País onde atualmente exerce:

- Portugal  
 Holanda  
 Reino Unido  
 Outro:

Q3 - Os indicadores SMART podem tornar a prescrição de antipsicóticos mais sensível à pessoa que está a consultar. O questionário a seguir refere-se a quatro antipsicóticos diferentes (Haloperidol, Quetiapina, Olanzapina e Aripiprazol). Para cada questão, pedimos que classifique a relevância de cada indicador, ao decidir acerca da conformidade da prescrição para cada um dos quatro fármacos. Estes indicadores foram selecionados a partir de um vasto conjunto de variáveis anteriormente definidas com base no trabalho de campo anteriormente realizado pela nossa equipa de investigação. No entanto, pode sugerir indicadores adicionais que ache que sejam relevantes de acordo com a sua experiência clínica.

	Muito fácil	Parcialmente fácil	Nem fácil nem difícil	Parcialmente difícil	Muito difícil
Idade:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Função Renal:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Função Hepática:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Comorbidades:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Electrocardiograma:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Distúrbios eletrolíticos (K+ e Mg2+):	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Medicação concomitante:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

### Q7 - Por favor, sugira outros indicadores que ache particularmente relevantes para avaliar a adequação da prescrição de Haloperidol num indivíduo idoso:

### Q8 - Quando prescreve Olanzapina a um idoso (indivíduo com idade igual ou superior a 65 anos), atribua a importância relativa que dá a cada um dos indicadores abaixo indicados antes de decidir que será provavelmente seguro e efetivo:

	Muito importante	Importante	Nem importante nem pouco importante	Pouco importante	Nada importante
Idade:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Função Renal:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Função Hepática:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Comorbidades:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hiperlicémia/Diabates:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Peso:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Medicação concomitante:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Electrocardiograma :	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Metabolismo lipídico:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Indicadores SMART na prescrição de antipsicóticos no idoso: uma perspetiva cardiovascular

Desenvolvimento e validação de indicadores SMART na prescrição de antipsicóticos no idoso

Risco cardiovascular:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------	-----------------------

Q9 - Quando prescreve Olanzapina a um idoso (indivíduo com idade igual ou superior a 65 anos), avalie a frequência em que tem acesso aos seguintes indicadores antes de decidir que considera o medicamento seguro e efetivo:

	Sempre	Frequentemente	Às vezes	Raramente	Nunca
Idade:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Função Renal:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Função hepática:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Comorbilidades:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hiperglicemia/Diabtes:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Peso:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Medicação concomitante:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Electrocardiograma:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Metabolismo lipídico:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Risco cardiovascular:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Q10 - Quando estes indicadores não se encontram disponíveis, qual a facilidade que tem em solicitá-los em tempo útil para poder prescrever Olanzapina a um idoso (indivíduo com idade igual ou superior a 65 anos), com confiança:

	Muito fácil	Parcialmente fácil	Nem fácil nem difícil	Parcialmente difícil	Muito difícil
Idade:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Função Renal:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Função Hepática:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Comorbilidades:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hiperglicemia/Diabtes:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Peso:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Medicação concomitante:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Electrocardiograma:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Metabolismo lipídico:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Q16 - Quando prescreve Aripiprazol a um idoso (indivíduo com idade igual ou superior a 65 anos), atribua a importância relativa que dá a cada um dos indicadores abaixo indicados antes de decidir que será provavelmente seguro e efetivo:

	Muito importante	Importante	Nem importante nem pouco importante	Pouco importante	Nada importante
Idade:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Função Renal:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Função hepática:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Comorbilidades:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Género:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hábitos tabágicos:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Electrocardiograma:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hiperglicemia/Diabtes:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Risco cardiovascular:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Peso:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Q17 - Quando prescreve Aripiprazol a um idoso (indivíduo com idade igual ou superior a 65 anos), avalie a frequência em que tem acesso aos seguintes indicadores antes de decidir que considera o medicamento seguro e efetivo:

	Sempre	Frequentemente	Às vezes	Raramente	Nunca
Idade:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Função Renal:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Função hepática:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Comorbilidades:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Género:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hábitos tabágicos:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Electrocardiograma:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hiperglicemia/Diabtes:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Risco cardiovascular:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Peso:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Função hepática:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Comorbilidades:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hiperglicemia/Diabtes:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pressão Arterial:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Medicação concomitante:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Electrocardiograma:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Metabolismo lipídico:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Risco Cardiovascular:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Risco metabólico:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Q14 - Quando estes indicadores não se encontram disponíveis, qual a facilidade que tem em solicitá-los em tempo útil para poder prescrever Quetiapina a um idoso (indivíduo com idade igual ou superior a 65 anos), com confiança:

	Muito fácil	Parcialmente fácil	Nem fácil nem difícil	Parcialmente difícil	Muito difícil
Idade:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Função Renal:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Função hepática:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Comorbilidades:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hiperglicemia/Diabtes:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pressão arterial:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Medicação concomitante:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Electrocardiograma:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Metabolismo lipídico:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Risco cardiovascular:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Risco metabólico:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Q15 - Por favor, sugira outros indicadores que ache particularmente relevantes para avaliar a conformidade da prescrição de Quetiapina num indivíduo idoso:

Q18 - Quando estes indicadores não se encontram disponíveis, qual a facilidade que tem em solicitá-los em tempo útil para poder prescrever Aripiprazol a um idoso (pessoa com 65 anos ou mais), com confiança:

	Muito fácil	Parcialmente fácil	Nem fácil nem difícil	Parcialmente difícil	Muito difícil
Idade:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Função Renal:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Função hepática:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Comorbilidades:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Género:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hábitos tabágicos:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Electrocardiograma:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hiperglicemia/Diabtes:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Risco cardiovascular:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Peso:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Q19 - Por favor, sugira outros indicadores que ache particularmente relevantes para avaliar a conformidade da prescrição de Aripiprazol num indivíduo idoso:

Q20 - Em qual dos seguintes fármacos, considera mais difícil avaliar para um doente idoso a relação benefício-risco?

- Haloperidol
- Quetiapina
- Olanzapina
- Aripiprazol

## Anexo VIII – Indicadores SMART selecionados para a prescrição de antipsicóticos no idoso: haloperidol, olanzapina, quetiapina e aripiprazol

Denominação Internacional Comum (DCI)	Indicadores	Estudos que fundamentam a escolha dos indicadores	
		<b>Explicação sucinta</b>	<b>Referência</b>
haloperidol	Idade (65 anos ou mais)	<b>São recomendadas as seguintes doses iniciais de haloperidol nos doentes idosos:</b> Tratamento da agressividade persistente e sintomas psicóticos em doentes com Alzheimer moderada a grave e demência vascular, quando os tratamentos não farmacológicos falharam e quando há um risco de dano para o próprio ou para os outros – <b>0,5 mg/dia</b> ; <b>Todas as outras indicações</b> – metade da dose mais baixa do adulto. <b>É recomendado o ajuste da dose nos doentes idosos.</b> A dose máxima em doentes idosos é de <b>5 mg/dia</b> . (As doses acima de 5 mg/dia apenas devem ser consideradas em doentes que tenham tolerado doses mais elevadas e após reavaliação do perfil do benefício-risco individual do doente) É recomendado o aumento da dose de uma forma gradual e cuidadosa. <b>Mortalidade aumentada em idosos com demência:</b> Mais acentuada para o haloperidol do que para os APA (mais pronunciada nos primeiros 30 dias após o início do tratamento e persiste durante pelo menos 6 meses).	Resumo das características do medicamento
	Função renal	-É necessária precaução em doentes com <i>Clearance</i> da creatinina (CLCR)<30 ml/min e ajuste da dose inicial (com ajustes subsequentes em incrementos menores e em intervalos mais longos).	Resumo das características do medicamento
	Função hepática	<b>Doentes com compromisso hepático:</b> Uma vez que o haloperidol é extensamente metabolizado no fígado, é recomendado reduzir a dose inicial para metade e ajustar a dose com pequenos aumentos e com intervalos mais longos.	Resumo das características do medicamento
	Comorbilidades do doente	- Este fármaco é <b>contraíndicado</b> em doentes com: Doença de Parkinson, demência de corpos de Lewy, prolongamento do intervalo QTc ou síndrome do QT longo congénito conhecidos; enfarte agudo do miocárdio recente, insuficiência cardíaca descompensada, antecedentes de arritmia ventricular ou torsade de pointes, hipocaliemia não corrigida; - <b>Recomenda-se precaução</b> nos doentes com: bradicardia, doença cardíaca, antecedentes familiares de prolongamento do intervalo QTc ou antecedentes de ingestão elevada de álcool. - O haloperidol deve ser utilizado com precaução em doentes com fatores de risco para acidentes vasculares cerebrais, cujos devem ser identificados antes e durante o tratamento com haloperidol e devem ser adotadas medidas preventivas.	Resumo das características do medicamento
	ECG	-Recomenda-se a realização de um ECG inicial antes do tratamento; -Durante o tratamento, deve ser avaliada em todos os doentes a necessidade de monitorização do ECG quanto ao prolongamento do intervalo QTc e a arritmias ventriculares; -Durante o tratamento, recomenda-se a redução da dose se o intervalo QTc estiver prolongado e o haloperidol deve ser descontinuado se o intervalo QTc for superior a 500 ms; - Recomenda-se precaução quando o haloperidol é administrado a doentes que manifestam hipotensão ou hipotensão ortostática; -O risco do prolongamento do intervalo QT parece aumentar com doses elevadas, concentrações plasmáticas elevadas, em doentes que apresentam fatores de predisposição ou com a utilização parentérica, especialmente administração intravenosa. Deverá preferir-se a administração oral em doentes de risco.	(Alvarez & Pahissa, 2009)  Resumo das características do medicamento
	Distúrbios eletrolíticos	-Os distúrbios eletrolíticos, como hipocaliemia (K <sup>+</sup> ) e hipomagnesemia (Mg <sup>2+</sup> ), aumentam o risco de arritmias ventriculares e devem ser corrigidos antes do início do tratamento com haloperidol. Assim, recomenda-se a monitorização inicial e periódica dos eletrólitos em doentes sujeitos a este tratamento.	Resumo das características do medicamento
	Medicação concomitante	<b>Está contraíndicado em combinação com medicamentos conhecidos por prolongar o intervalo QTc:</b> -Antiarrítmicos de classe IA (e.g. disopiramida, quinidina);Antiarrítmicos de classe III (e.g. amiodarona, dofetilida, dronedarona, ibutilida, sotalol); Certos antidepressivos (e.g. citalopram, escitalopram); Certos antibióticos (e.g. azitromicina, claritromicina, eritromicina, levofloxacina, moxifloxacina, telitromicina);Outros AP (e.g. derivados fenotiazínicos, sertindol, pimozida, ziprasidona); Certos antifúngicos (e.g. pentamidina); Certos antimaláricos (e.g. halofantrina); Certos medicamentos	Resumo das características do medicamento

Indicadores SMART na prescrição de antipsicóticos no idoso: uma perspectiva cardiovascular

		gastrointestinais (e.g. dolasetron); Certos medicamentos utilizados no cancro (e.g. toremifeno, vandetanib); Outros medicamentos (e.g. bepridilo, metadona).	
olanzapina	<b>Idade (população idosa)</b>	- Dose inicial 5 mg/dia deve ser considerada em doentes com 65 anos ou mais; - Monitorizar em idosos a hipotensão postural.	Resumo das características do medicamento
	<b>Função hepática</b>	-Fármaco metabolizado no fígado - Dose 5 mg usada com precaução; -Em caso de hepatite e Lesões Hepáticas: <b>interromper o tratamento</b> ; -Seria mais favorável prescrever aos doentes com função hepática alterada os fármacos risperidona ou haloperidol; -Se for efetivada a prescrição ao doente com distúrbios hepáticos de olanzapina é importante conjugar o controlo das enzimas hepáticas com uma redução da dose do neuroléptico; -A descontinuação deve ser considerada se ocorrer um aumento contínuo de enzimas acima de determinados valores ou surgimento apresentar sintomas de hepatite ou lesões hepáticas (acima do intervalo normal, ou seja, Aspartato Transaminase (AST)>34 e/ou Alanina Transaminase (ALT) >50;	Resumo das características do medicamento (Manceaux, Constant, Zdanowicz, Jacques, & Reynaert, 2011)
	<b>Função renal</b>	-Dose 5 mg usada com precaução.	Resumo das características do medicamento
	<b>Comorbilidades</b>	- <b>Demência: não recomendado</b> (aumento mortalidade/AVC) em doentes com 75 anos e demência tipo vascular/mista; - <b>Parkinson: não recomendado</b> – alternativa titular a dose ou utilizar clozapina (indicada para psicose que ocorrem durante o curso da doença de Parkinson, nos casos em que a terapêutica convencional falhou); Deve iniciar-se com 2.5 mg/dia e titular a dose até 15 mg/dia, deverá utilizar-se a dose mínima eficaz; - <b>Alzheimer:</b> doses baixas de olanzapina demonstraram ser eficazes e bem toleradas em doentes com distúrbios de comportamentos e sintomas psicóticos associados ao alzheimer.	(Breier et al., 2002)  (Street et al., 2001)  Resumo das características do medicamento
	<b>Hiperglicémia/Diabetes mellitus</b>	-Doentes com hiperglicémia (> 140mg/dl nos idosos ou em caso de diabetes) não devem estar medicados com olanzapina; -Olanzapina foi associada a um risco de aumento de desenvolvimento de diabetes e/ou dislipidemia quando comparada à risperidona.	(Hayes et al., 2016)
	<b>Peso</b>	-É necessário monitorizar o peso no início e após 4, 8 e 12 semanas do tratamento; -Os doentes com BMI> 30 não devem tomar olanzapina; -A olanzapina demonstrou um grande potencial para o aumento de peso, podendo ter um impacto importante no risco cardiovascular.	(Wang, Liu, Zhu, Zhang, & Zhou, 2014) (Simon, van Winkel, & De Hert, 2009) (Townsend, Pepler, Bush, & Wright, 2018)
	<b>ECG</b>	-A olanzapina é considerada segura devido ao seu bom perfil cardíaco por não causar um prolongamento significativo do intervalo QT;  - <b>Contraindicada ou descontinuada, se:</b> ≥500 milésimas clinicamente significativo – idosos ou Síndrome QT, ICC, hipertrofia cardíaca, hipocaliemia, hiponatremia.	Resumo das características do medicamento (Letsas et al., 2006)
	<b>Metabolismo lipídico</b>	Doentes que tomem olanzapina com dislipidemia devem ser controlados com antidislipidémicos ou dever-se-á escolher um AP com melhor segurança lipídica: -Dislipidemia na forma de hipertriglicémia ocorre mais frequente em AP de 2ª geração; -A olanzapina é associada a um maior risco de desenvolvimento de dislipidémias; -Um estudo no Japão demonstrou que só a olanzapina tinha um elevado risco de hiperlipidemia; -A olanzapina tem sido associada um risco de obesidade, hiperlipidemia e diabetes.	(Maina & Ripellino, 2014) (Sadibašić et al., 2014) (Moisan, Grégoire, Gaudet, & Cooper, 2005) (Takeuchi, Kajiyama, Ishiguro, & Uyama, 2015) (Simon, van Winkel, & De Hert, 2009)
	<b>Risco Cardiovascular</b>	-Relação temporal com o uso de olanzapina + tromboembolismo venoso (TEV) o que poderá ser explicado por dois fatores: <b>letargia e um ganho de peso substancial</b> ; - TEV foi reportada mais frequentemente com AP como a olanzapina, sertindol e zuclopentixol; - <b>Os doentes que desenvolverem durante o tratamento com olanzapina TEV, devem descontinuar este fármaco</b> ; - Doentes com esquizofrenia – TEV – imobilização: associação reportada.	Resumo das características do medicamento  (Dijkstra et al., 2018)  (Hägg, Bate, Stahl, & Spigset, 2008)

	<b>Medicação concomitante</b>	olanzapina + fármacos que aumentem o intervalo QT: <b>recomenda-se precaução.</b>	Resumo das características do medicamento
quetiapina	<b>Idade (65 anos ou mais)</b>	- Usar com precaução durante o <b>início do tratamento</b> – realizar uma titulação mais lenta e usar uma dose terapêutica diária inferior à utilizada em adultos mais jovens (300 mg no Dia 1 e 600 mg no dia 2). Deverão iniciar 50 mg/dia (pode ser aumentada em incrementos de 50 mg/dia até dose eficaz), dependendo da resposta clínica e da tolerabilidade individual do doente. - <b>Doentes idosos com episódios depressivos major na Perturbação Major depressiva (PDM):</b> dosagem 50 mg/dia (dia 1-3), 100 mg/dia (dia 4), 150 mg/dia (dia 8). Avaliação individual do doente, aumento para 300 mg/dia (mas não antes do dia 22). - Em <b>doentes idosos com psicose associada a demência:</b> o tratamento com quetiapina não está aprovado (aumento do risco em 3 vezes de acidente vascular cerebral).	Resumo das características do medicamento
	<b>Função hepática</b>	-Fármaco extensamente metabolizada pelo fígado, portanto deve ser usado com especial precaução durante o período inicial do tratamento. Tratamento com 50 mg/dia, a dose pode ser aumentada com incrementos de 50 mg/dia.	Resumo das características do medicamento
	<b>Função renal</b>	-Não é necessário ajuste renal, portanto doentes com compromisso renal significativo podem tomar este fármaco.	Resumo das características do medicamento
	<b>Risco Metabólico</b>	-Dado o risco observado de agravamento do perfil metabólico, incluindo alterações no peso, glicémia e lípidos, os quais foram identificados em ensaios clínicos. <b>O peso deve ser monitorizado regularmente. Antes da toma de quetiapina há necessidade avaliação do perfil metabólico do doente: peso, glicémia e lípidos.</b>	Resumo das características do medicamento
	<b>Comorbilidades</b>	<b>Doença cardiovascular ou Doença cerebrovascular ou outras situações de predisposição para hipotensão:</b> utilizada com precaução. <b>Possível indicador:</b> Redução da dose ou uma titulação mais gradual se ocorrer hipotensão ortostática, especialmente em doentes com história de doença cardiovascular. <b>O tratamento com quetiapina em caso de cardiomiopatia e miocardite deve ser reavaliado.</b>	Resumo das características do medicamento (Sahlberg et al., 2015)
	<b>Hiperglicémia e diabetes</b>	<b>Hiperglicémia: e/ou o desenvolvimento ou exacerbação da diabetes ocasional associada a cetacidose ou com é raro.</b> Doentes devem ser observados para identificação de sinais e sintomas de hiperglicémia ou diabetes mellitus ou com fatores de risco para diabetes mellitus monitorizados regularmente para controlo da glucose.	Resumo das características do medicamento(Xing et al., 2018)
	<b>Metabolismo lipídico</b>	<b>Lípidos:</b> observados aumentos nos triglicerídeos, colesterol LDL e colesterol total e diminuição dos níveis de HDL em ensaios clínicos com a quetiapina. <b>Possível indicador: Os doentes com registo de triglicerídeos superior a 190 mg/dl, colesterol LDL &gt;115 mg/dl e colesterol total &gt;190 (ou &gt;175 quando está presente doença coronária) não devem ser medicados com quetiapina.</b>	Resumo das características do medicamento(Meng et al., 2019)(Vázquez-Bourgon et al., 2018)
	<b>ECG</b>	<b>Prolongamento do intervalo QT:</b> A quetiapina não esteve associada ao aumento persistente do intervalo QT absoluto. Devem-se, no entanto, tomar-se precauções em doentes com doença CV ou história familiar de prolongamento de intervalo QT (Síndrome QT, ICC, hipertrofia cardíaca, hipocaliemia ou hipomagnesemia).	(Suzuki et al., 2013) (A. Kim et al., 2016)
	<b>Pressão arterial</b>	<b>Hipotensão ortostática (HO):</b> tratamento associado a HO e tonturas – este efeito pode aumentar a ocorrência de ferimentos acidentais (quedas), especialmente na população idosa.	Resumo das características do medicamento
	<b>Risco cardiovascular</b>	-Todos os possíveis fatores de risco para a patologia de tromboembolismo venoso devem ser acessíveis antes e durante o tratamento com quetiapina e devem ser adotadas medidas preventivas.	Resumo das características do medicamento (Osborn et al., 2017)
	<b>Medicação concomitante</b>	-O médico deverá considerar associações de quetiapina com fármacos que aumentem o intervalo QT ou que provoquem desequilíbrio eletrolítico, avaliando sempre o benefício-risco nestas associações. - <b>Especial precaução:</b> interações com fármacos que aumentem o intervalo QT (associação neurolépticos especialmente em idosos).	Resumo das características do medicamento

Indicadores SMART na prescrição de antipsicóticos no idoso: uma perspectiva cardiovascular

aripiprazol	<b>Função Hepática</b>	<p><u>Compromisso hepático ligeiro a moderado</u>: Não é necessário ajuste posológico.</p> <p><u>Compromisso hepático grave</u> (ALT &gt;200 U/L or AST &gt;250 U/L): As administrações devem ser cuidadosamente controladas nestes doentes. A dose diária máxima de 30 mg deve ser utilizada com precaução nos doentes com compromisso hepático grave.</p>	Resumo das características do medicamento
	<b>Função Renal</b>	<p><u>Compromisso renal (ligeiro</u> (CLCR ≥50 a ≤80 ml/min; <u>moderado</u>: CLCR ≥30 a &lt;50ml/min; <u>grave</u>: CLCR&lt;30 ml/min): Não é necessário ajuste posológico para doentes com compromisso renal.</p> <p>As características farmacocinéticas do aripiprazol e do dehidro-aripiprazol foram semelhantes em doentes com doença renal grave e em indivíduos saudáveis jovens.</p>	Resumo das características do medicamento
	<b>Doentes idosos (65 ou mais anos)</b>	Devido à maior suscetibilidade desta população, deve ser considerada uma dose inicial inferior, quando justificada por fatores clínicos.	Resumo das características do medicamento
	<b>Sexo</b>	Não é necessário ajuste posológico para os doentes do sexo feminino em comparação com os doentes do sexo masculino.	Resumo das características do medicamento
	<b>História de hábitos tabágicos</b>	De acordo com a via metabólica do aripiprazol não é necessário ajuste posológico para os fumadores.	Resumo das características do medicamento
	<b>Comorbilidades</b>	<p>O aripiprazol deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular conhecida (história de enfarte do miocárdio ou doença cardíaca isquémica, insuficiência cardíaca ou perturbação da condução), doença cerebrovascular, situações que predispõem os doentes para hipotensão (desidratação, hipovolemia e tratamento com medicamentos anti-hipertensores) ou hipertensão, incluindo acelerada ou maligna.</p> <p><b>Tratamento de doentes com psicose relacionada com demência</b>: não indicado; aumento da mortalidade</p>	Resumo das características do medicamento
	<b>ECG - Prolongamento do intervalo QT</b>	<p>O aripiprazol deve ser utilizado com precaução em doentes com antecedentes familiares do intervalo QT prolongado.</p> <p>Em ensaios clínicos de aripiprazol, a incidência do intervalo QT prolongado foi comparável ao placebo.</p>	(Goodnick, Jerry, & Parra, 2002) Resumo das características do medicamento
	<b>Risco cardiovascular</b>	Todos os fatores de risco possíveis para o TEV devem ser identificados antes e durante o tratamento com aripiprazol e devem ser adotadas medidas preventivas.	Resumo das características do medicamento
	<b>Hiperglicémia e Diabetes mellitus</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Identificar os fatores de risco que podem predispor os doentes para complicações graves incluem obesidade e antecedentes familiares de diabetes;</li> <li>- Nos ensaios clínicos com aripiprazol não houve diferenças significativas nas taxas de incidência de reações adversas relacionadas com hiperglicemia (incluindo diabetes);</li> <li>- Os doentes tratados com quaisquer AP incluindo aripiprazol, devem ser observados quanto a sinais e sintomas de hiperglicemia (tais como polidipsia, poliúria, polifagia e fraqueza) e os doentes com diabetes mellitus ou com fatores de risco para diabetes mellitus devem ser regularmente monitorizados quanto ao agravamento do controlo da glucose.</li> </ul>	Resumo das características do medicamento (Marqués, Galicia, Martinez, Coullaut, & Piñol, 2010) (Björling, Wilhelmsen, Welin, Odén, & Björnberg, 2013)
	<b>Peso</b>	<p><b>Possível indicador</b>: O Aripiprazol em doentes com antecedentes de diabetes, doenças da tiroideia ou adenoma da pituitária deve ser considerado numa relação benefício-risco, tendo em conta o aumento de peso.</p> <p>Em ensaios clínicos o aripiprazol não mostrou induzir aumento de peso clinicamente relevante em adultos.</p>	Resumo das características do medicamento (O. H et al., 2019)

## Anexo IX – Novos indicadores SMART sugeridos durante 1ª ronda e-Delphi

Denominação Internacional Comum (DCI)	Indicadores	Estudos que fundamentam a escolha dos indicadores	
		<b>Explicação sucinta</b>	<b>Referência</b>
haloperidol	<b>Indicação para a prescrição</b>	-Controlo rápido da agitação psicomotora aguda grave associada a doença psicótica ou episódios maníacos de perturbação bipolar I quando a terapêutica oral não é adequada; Tratamento agudo do delírio quando os tratamentos não farmacológicos falharam; Tratamento de coreia ligeira a moderada na doença de Huntington, quando outros medicamentos são ineficazes ou não tolerados e a terapêutica oral não é adequada; Profilaxia combinada ou em monoterapia em doentes com risco moderado a elevado de náuseas e vômito pós-operatórios, quando outros medicamentos são ineficazes ou não tolerados; Tratamento combinado de náuseas e vômito pós-operatórios, quando outros medicamentos são ineficazes ou não tolerados.	Resumo das características do medicamento
	<b>Fragilidade/Risco de queda</b>	<b>-Recomenda-se monitorização e avaliação do benefício-risco em doentes com risco de queda e com medicação concomitante que possa aumentar este risco.</b> Um estudo demonstrou que o haloperidol está associado a um risco acrescido de queda [aHR]: 1.54; 95%[IC] (1.13–2.10), bem como os AP em geral ( <i>Hazard ratio</i> [aHR] 1.49; 95%[IC] 1.12-2.00).	(Janus, Reinders, van Manen, Zuidema, & Ijzerman, 2017) (Costa-Dias et al., 2014) (Manchia, Firinu, Carpiniello, & Pinna, 2017)
	<b>Efeitos adversos previamente descritos com neurolépticos</b>	- Em doentes cujos sofreram efeitos extrapiramidais (EPS) prévios, especialmente com a classe de APT, deverá preferir-se os APA em relação ao haloperidol. - Hipersensibilidade prévia aos neurolépticos: não deverá iniciar esta terapêutica o doente com hipersensibilidade às butirofenonas, deverá preferir-se um APA.	(Hulshof, Zuidema, van Meer, Gispen-de Wied, & Luijendijk, 2019) (Divac, Prostran, Jakovcevski, & Cerovac, 2014) (Owens, 2015)
	<b>Status cognitivo no momento da prescrição</b>	-Os AP devem ser usados quando todas as medidas não farmacológicas para tratar desordens comportamentais falharam em quadros demenciais. - Alguns sintomas também devem estar presentes: agressão física, agitação severa, psicoses problemáticas ou comportamentos homicidas.	(Pietro Gareri et al., 2014) (Herrmann & Lanctôt, 2007) (Salzman et al., 2008)
	<b>Avaliação benefício-risco</b>	- Este fármaco deverá ter uma indicação clara para utilização, especialmente em idosos, dado que o risco de mortalidade está aumentado com o haloperidol. -Para este fármaco, a avaliação do doente, duas semanas após o início do tratamento é válida não apenas para prever a resposta terapêutica como também para prever o risco de desenvolvimento de EPS aos AP.	(K. F. Huybrechts et al., 2012)(Rasmussen, Rosebush, & Mazurek, 2017)
olanzapina	<b>Indicação para a prescrição</b>	- Tratamento da esquizofrenia; Manutenção da melhoria clínica, durante a terapêutica de continuação, nos doentes que tenham evidenciado uma resposta inicial ao tratamento; Episódio maníaco moderado a grave; Nos doentes em que o episódio maníaco respondeu ao tratamento com olanzapina, a olanzapina está indicada para a prevenção das recorrências nos doentes com perturbação bipolar.	Resumo das características do medicamento
	<b>Fragilidade/Risco de queda</b>	-Em idosos com demência, a olanzapina (independentemente da dose administrada) não foi associada a um risco aumentado de queda. No entanto, a iniciação da medicação com AP está associada a um risco aumentado de fratura, pelo que se <b>requer precaução e monitorização.</b>	(Rigler et al., 2013)(Bozat-Emre, Doupe, Kozyrskyj, Grymonpre, & Mahmud, 2015)
	<b>Risco cerebrovascular</b>	- <b>Não é recomendado</b> o uso de olanzapina em doentes com demência associada a psicose e/ou alterações do comportamento, devido ao aumento da prevalência de acidentes vasculares cerebrais e ao aumento da mortalidade.	(Shin et al., 2013)
	<b>Status cognitivo no momento da prescrição</b>	- Os AP devem ser usados quando todas as medidas não farmacológicas para tratar desordens comportamentais falharam em quadros demenciais. - Alguns sintomas também devem estar presentes: agressão física, agitação severa, psicoses problemáticas ou comportamentos homicidas.	Resumo das características do medicamento (P Gareri et al., 2014; Herrmann & Lanctôt, 2007; Salzman et al., 2008)
	<b>Efeitos adversos previamente descritos</b>	- Em doentes que tenham sofrido síndrome maligna aos neurolépticos (SMN) anteriormente, deve ser considerado a administração deste fármaco. Foram relatados casos raros (SMN) com a olanzapina.	Resumo características do medicamento

Indicadores SMART na prescrição de antipsicóticos no idoso: uma perspectiva cardiovascular

	<b>Avaliação benefício-risco</b>	-O benefício-risco deverá ser avaliado no início e durante o tratamento. Um estudo sugeriu que a conjugação de diversos fatores como o sexo, idade, raça, hábitos tabágicos e a dose diária de olanzapina, pode ser uma forma de avaliar o benefício-risco da olanzapina, através de métodos farmacocinéticos.	(Crentsil, Lee, & Jackson, 2014)
<b>quetiapina</b>	<b>Doença de Parkinson</b>	-O uso de quetiapina na doença de Parkinson quando associada a psicose, deve ser considerado unicamente após exclusão de condições sistêmicas que possam emergir. -É preferível utilizar APA, sendo que a clozapina demonstrou em estudos um perfil mais efetivo e seguro.	(Iketani, Kawasaki, & Yamada, 2017)(Chen, 2017)
	<b>Indicação para a prescrição</b>	- Tratamento da Esquizofrenia; Tratamento da perturbação bipolar; Tratamento de episódios maníacos moderados a graves na perturbação bipolar; Tratamento de episódios depressivos major na perturbação bipolar; Prevenção das recorrências de episódios maníacos ou depressivos em doentes com perturbação bipolar que responderam anteriormente ao tratamento com quetiapina.	Resumo das características do medicamento
	<b>Efeitos adversos previamente descritos</b>	- Em doentes que tenham sofrido síndrome maligna aos neurolépticos (SMN) anteriormente, deve ser considerado a administração deste fármaco.	Resumo das características do medicamento
	<b>Status cognitivo no momento da prescrição</b>	- Os AP devem ser usados quando todas as medidas não farmacológicas para tratar desordens comportamentais falharam em quadros demenciais. - Alguns sintomas também devem estar presentes: agressão física, agitação severa, psicoses problemáticas ou comportamentos homicidas.	(P Gareri, De Fazio, Manfredi, & De Sarro, 2014; Herrmann & Lanctôt, 2007; Salzman et al., 2008)
	<b>Risco cerebrovascular</b>	- A quetiapina foi associada a um risco aumentado de enfarte 30 dias antes do mesmo. No entanto quando comparada com outros AP, como a olanzapina, este risco pode diminuir. - Todos os possíveis fatores de risco para acontecimentos cerebrovasculares devem ser acessíveis antes e durante o tratamento.	(Chatterjee, Chen, Johnson, & Aparasu, 2012)(Shin et al., 2013)Resumo das características do medicamento
	<b>Fragilidade/Risco de queda</b>	-Em idosos com demência, a quetiapina em doses >150mg/dia foi associada a um risco superior de queda. No entanto, a iniciação da medicação com AP está associada a um risco aumentado de fratura, pelo que se <b>requer precaução e monitorização</b> .	(Bozat-Emre et al., 2015)(Rigler et al., 2013)
	<b>Avaliação benefício-risco</b>	- A individualização do risco em relação em benefício deve ser exequível na prática clínica na terapêutica com AP e em doentes com demência.	(Yunusa, Alsumali, Garba, Regestein, & Egualé, 2019)
<b>aripiprazol</b>	<b>Resposta clínica e tolerabilidade anterior a AP</b>	- A resposta clínica e tolerabilidade deve ser analisada antes da prescrição. Durante a substituição, o aripiprazol deve ser prescrito na posologia máxima e o AP prévio deve ser mantido e diminuído lentamente pelo menos durante quatro semanas.	(Chaumette, Masson, Barde, Gay, & Gaillard, 2018)
	<b>Risco cerebrovascular</b>	-O aripiprazol deve ser utilizado com precaução em doentes com doença cardiovascular conhecida (história de enfarte do miocárdio ou doença cardíaca isquémica, insuficiência cardíaca ou perturbação da condução) e doença cerebrovascular.	Resumo das características do medicamento
	<b>Medicação concomitante</b>	-Deverá ter-se precaução se o aripiprazol for administrado concomitantemente com medicamentos que aumentem o intervalo QT ou desequilíbrio eletrolítico	Resumo das características do medicamento
	<b>Indicação para a prescrição</b>	-Esquizofrenia em adultos; Episódio maníaco moderado a grave na perturbação bipolar I e para a prevenção de novos episódios maníacos em adultos que experimentaram predominantemente episódios maníacos e em que o episódio maníaco respondeu ao tratamento com aripiprazol	Resumo das características do medicamento
	<b>Avaliação benefício-risco</b>	-Em estudos o aripiprazol demonstrou eficácia similar a outros AP e melhor perfil de segurança que alguns APA com menos efeitos adversos característicos dos mesmos (como os efeitos extrapiramidais) e menos efeitos metabólicos característicos dos APA. A avaliação benefício-risco deve, no entanto, ser individualizada e de acordo com as características do doente.	(Ribeiro, de Mendonça Lima, Vieira, Storpirtis, & Aguiar, 2018)