

SIMÃO KAGAN
BRUNO BERTOLUCCI ORTIZ
ANDRÉ MALBERGIER
ANDRÉ GUSTAVO FEITOSA FURTADO
BERNARDO BANDUCCI RAHE

SERÁ QUE AS MEDICAÇÕES ANTICOLINÉRGICAS ESTÃO SENDO BEM UTILIZADAS? UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

ARE ANTICHOLINERGIC MEDICATIONS BEING WELL USED? A SYSTEMATIC REVIEW

Resumo

Antipsicóticos são utilizados em diversos transtornos mentais, o que torna imperativo o estudo de seus efeitos adversos, de maneira a amenizá-los e permitir melhor adesão ao tratamento. Distúrbios do movimento são adversidades comuns, e sua abordagem, em geral, se baseia na redução da dose, troca do antipsicótico e/ou introdução de uma medicação anticolinérgica. O objetivo deste estudo é realizar uma revisão sistemática sobre o uso de medicações anticolinérgicas na abordagem de sintomas extrapiramidais causados por antipsicóticos. Através desta revisão, será realizada uma análise crítica sobre esse uso. A busca bibliográfica foi realizada através das bases de pesquisa PubMed e SciELO. Foram incluídos 24 dos 318 artigos encontrados. Os artigos foram organizados nos seguintes temas: efeitos anticolinérgicos de antipsicóticos; distúrbios do movimento; antipsicóticos típicos e atípicos; polifarmácia de antipsicóticos; uso crônico e descontinuação de anticolinérgicos. O antipsicótico em uso e a associação desses fármacos podem influenciar na prescrição de medicações anticolinérgicas e no aparecimento de sintomas extrapiramidais. Antes de iniciar o uso de uma medicação anticolinérgica, é importante que o clínico considere trocar o antipsicótico em uso ou reduzir sua dose. A necessidade de uso de medicações anticolinérgicas deve ser revisada periodicamente e, quando possível, sua retirada deve ser realizada de forma gradual. O uso profilático desses fármacos é contraindicado, e o uso terapêutico deve ser evitado em idosos e em pacientes com discinesia tardia.

Palavras-chave: Antagonistas colinérgicos, antipsicóticos, transtornos dos movimentos.

Abstract

Antipsychotics are used to treat several mental disorders, making it imperative to study their adverse effects in an attempt to alleviate symptoms and thus improve treatment adherence. Movement disorders are common adverse effects of these drugs, and their approach is generally based on dose reduction, change of antipsychotic drug, and/or introduction of an anticholinergic medication. The objective of this study was to perform a systematic review on the use of anticholinergic medications for the management of extrapyramidal symptoms caused by antipsychotics. This review will enable a critical analysis of such use. The literature was searched using the PubMed and SciELO databases. Out of 318 articles retrieved, 24 were included in the review. The papers were organized according to the following topics: anticholinergic effects of antipsychotics; movement disorders; typical and atypical antipsychotics; antipsychotic polypharmacy; chronic use and discontinuation of anticholinergics. The antipsychotic drug in use and the combined use of these medications may influence the prescription of anticholinergic medications and the presence of extrapyramidal symptoms. Before starting to use an anticholinergic medication, it is important that the clinician consider changing the antipsychotic in use or reducing its dose. The need for anticholinergic medications should be regularly revised, and, whenever possible, gradually withdrawn. Prophylactic use of these drugs is contraindicated, and its therapeutic use should be avoided in the elderly and in patients with tardive dyskinesia.

Keywords: Cholinergic antagonists, antipsychotic agents, movement disorders.

SIMÃO KAGAN

BRUNO BERTOLUCCI ORTIZ

ANDRÉ MALBERGIER

ANDRÉ GUSTAVO FEITOSA FURTADO

BERNARDO BANDUCCI RAHE

INTRODUÇÃO

Os antipsicóticos (ATP) foram descobertos através de observações clínicas casuais, na década de 1950, e sua introdução na prática psiquiátrica revolucionou a abordagem de diversas patologias¹. O uso desses fármacos é frequente na prática médica, o que torna imperativo o estudo de seus efeitos indesejados, de maneira a amenizá-los e permitir melhor adesão medicamentosa. O primeiro ATP, a clorpromazina, recebeu a denominação de neuroléptico por induzir catalepsia em animais. Esse termo atualmente não se justifica, visto que não diz respeito aos efeitos terapêuticos desses fármacos, e sim a um efeito adverso.

Entre a diversidade de possíveis efeitos adversos causados pelos ATP, os distúrbios do movimento ocupam uma posição de destaque e decorrem do bloqueio de um número substancial de receptores D2 na via nigroestriatal do sistema nervoso central. Entre os distúrbios do movimento, destacam-se os sintomas extrapiramidais (SEP), que são efeitos colaterais comuns e podem gerar desconforto ao paciente e estigma social, além de prejudicar a adesão e a qualidade de vida²⁻⁴. Os termos alta potência e baixa potência são utilizados com frequência para discutir efeitos adversos de ATP, não para indicar sua efetividade clínica, mas sua afinidade pelos receptores dopaminérgicos D2⁴.

A abordagem para SEP, em geral, baseia-se em redução de dose, troca de ATP e/ou introdução de uma medicação anticolinérgica (MAC), como o biperideno. O uso de fármacos com ação anticolinérgica deve ser ponderado com cautela, principalmente em idosos, sendo eles mais propensos aos efeitos colaterais por possíveis prejuízos no metabolismo ou eliminação dos fármacos, bem como alterações associadas à idade na transmissão colinérgica^{5,6}.

Uma vez introduzida a MAC, há uma tendência a mantê-la por longos períodos sem reavaliações periódicas⁷. O uso prolongado de MAC é, com frequência, desnecessário e prejudicial ao paciente. Há também um consenso na comunidade médica de que a profilaxia com esses fármacos geralmente não é indicada para pacientes em uso de ATP^{1,8}. As MAC são utilizadas no Brasil e no mundo, de forma aguda ou crônica, profilática ou terapêutica, em atendimentos de urgência e até mesmo como substâncias de abuso.

Este estudo tem por objetivo fazer uma revisão sistemática sobre o uso de MAC na abordagem de sintomas extrapiramidais causados por ATP. Através desta revisão, será realizada uma análise crítica sobre esse uso.

MÉTODOS

A busca bibliográfica para essa revisão foi realizada através das bases de pesquisa PubMed e SciELO.

Na PubMed, a busca foi realizada no dia 23 de Julho de 2016, e os termos utilizados foram: *anticholinergic* ou *biperiden* associados a *antipsychotic*, com o filtro nos últimos 10 anos. A busca foi repetida no dia 02/01/2017, com os mesmos termos, à procura de artigos mais recentes.

Na SciELO, foram realizadas duas buscas no dia 06/01/2017, à procura de artigos publicados a partir de 2006, a primeira com o termo *biperiden*, e a segunda com *anticholinergic*.

Foram incluídos artigos na língua inglesa ou portuguesa, em pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, que tinham como temas centrais as MAC na abordagem de doenças mentais crônicas e/ou efeitos anticolinérgicos de ATP. Foram excluídos artigos realizados sobre o uso de MAC para doenças orgânicas ou em modelos animais. Artigos que não se enquadraram nos critérios de inclusão ou exclusão foram avaliados individualmente, com base na experiência dos autores deste estudo.

RESULTADOS

Os resultados da busca bibliográfica e a seleção de artigos encontram-se na Figura 1. Os artigos incluídos nesta revisão foram organizados nos seguintes temas: efeitos anticolinérgicos de ATP; distúrbios do movimento; ATP típicos e atípicos; polifarmácia de antipsicóticos (PAP); e uso crônico e descontinuação de MAC.

Efeitos anticolinérgicos de antipsicóticos

Diversos psicotrópicos apresentam atividade anticolinérgica e potencial para gerar efeitos adversos, como visão borrada, boca seca, constipação, retenção urinária, *delirium*, prejuízo cognitivo, entre outros^{4,6}. Essa ação anticolinérgica é relevante em alguns ATP, como tioridazina, clorpromazina, olanzapina e clozapina^{4,6,9}, e pode impactar na aderência ao tratamento e na

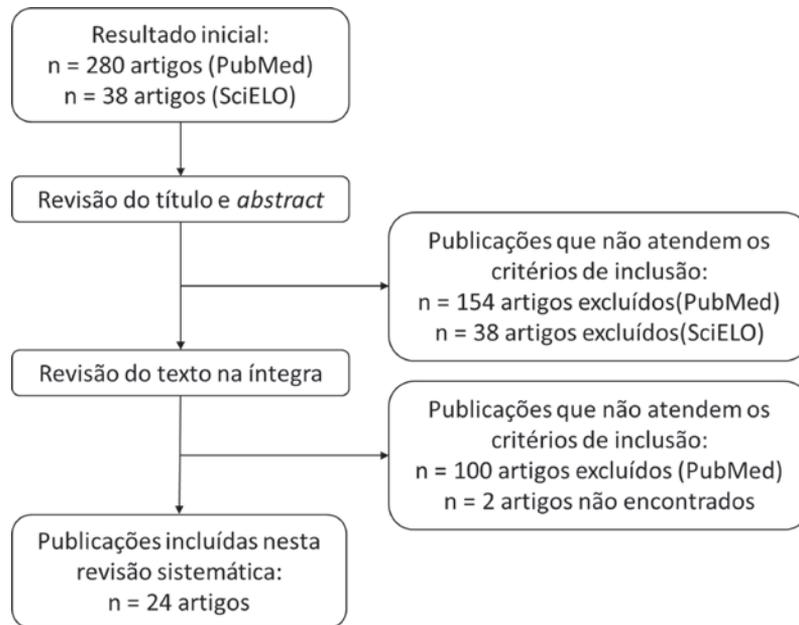


Figura 1 - Resultados da busca bibliográfica e seleção de artigos.

qualidade de vida de forma negativa^{5,6}. As MAC podem potencializar os efeitos adversos anticolinérgicos que ocorrem no uso de ATP.

Distúrbios do movimento

Entre os possíveis efeitos adversos apresentados pelos ATP, os distúrbios do movimento ocupam uma posição de destaque. Como já mencionado, sua abordagem baseia-se em redução da dose, troca do ATP e/ou introdução de uma MAC. Na prática da psiquiatria, as MAC são utilizadas principalmente para tratamento de transtornos induzidos por ATP^{1,10,11}. Por outro lado, o uso de MAC apresenta divergências na literatura quanto aos seus benefícios na abordagem de acatisia e discinesia tardia.

Acatisia aguda induzida por ATP é um SEP descrito como uma inquietação desagradável e estressante ao paciente e pode, inclusive, prejudicar aderência ao tratamento^{3,12}. Caso o estado clínico da patologia de base não permita troca ou redução de dose do ATP em uso, a associação de fármacos como

propranolol, benzodiazepínicos ou mirtazapina deve ser considerada^{3,12}. O uso de MAC é descrito como uma possível abordagem, mas alguns estudos demonstram seu aparente valor terapêutico limitado^{3,8,12}.

Ao estudar SEP com foco em seu tratamento com MAC, é importante apontar que há estudos que sugerem que tais fármacos podem piorar discinesia tardia e que a redução de dose desses fármacos ou sua descontinuação podem levar a alguma melhora dessa condição^{1,7,8}.

Antipsicóticos típicos e atípicos

Como uma classe, os ATP de primeira geração, ou típicos, são muitas vezes descritos como mais associados a distúrbios do movimento, mas isso é primariamente verdadeiro para medicações de alta potência e parece não ter relação com a geração do fármaco^{4,6}. Ensaio clínicos randomizados e metanálises que consideraram os ATP de segunda geração como medicações de menor risco para SEP utilizaram haloperidol, um ATP de alta potência, como comparativo. Por outro lado, estudos recentes, que compararam ATP típicos de menor

SIMÃO KAGAN

BRUNO BERTOLUCCI ORTIZ

ANDRÉ MALBERGIER

ANDRÉ GUSTAVO FEITOSA FURTADO

BERNARDO BANDUCCI RAHE

potência com ATP de segunda geração ou atípicos, não mostraram essa diferença^{4,13}.

Peluso et al.¹³ realizaram uma análise secundária dos dados do estudo Cost Utility of the Latest Antipsychotics in Schizophrenia Study Band 1 (CUTLASS-1), que mostrou equivalência quanto a SEP entre ATP típicos e atípicos. Por outro lado, a prescrição de MAC foi mais frequente para pacientes em uso de fármacos de primeira geração. Os clínicos podem ser mais propensos a prescrever MAC para primeira geração por presumirem que eles geram mais SEP e/ou possuírem um menor limiar na detecção desses sintomas nesse grupo^{13,14}. Em um estudo naturalístico com 1.215 pacientes realizado por De Hert et al.¹⁴, o uso de MAC foi maior em pacientes tratados com ATP de primeira geração com alta potência (em combinação com segunda geração ou não) quando comparados a pacientes tratados somente com segunda geração e combinação de segunda geração com primeira geração com baixa potência.

É possível que ATP de alta potência (como haloperidol, pimozida, risperidona e amisulprida) apresentem maior potencial de induzir SEP clinicamente significativos e maior prescrição simultânea de MAC. Tais situações parecem ocorrer mais frequentemente pelo fato de os ATP de alta potência apresentarem alta afinidade com neurorreceptores dopaminérgicos e baixa afinidade com muscarínicos, isto é, baixa atividade anticolinérgica⁶.

Polifarmácia de antipsicóticos

A associação de psicotrópicos na abordagem dos transtornos mentais é uma prática em expansão realizada por médicos generalistas e psiquiatras. A escolha do tratamento farmacológico com dois ou mais ATP recebe o nome de PAP e pode ser utilizada com expectativa de abreviar o tempo de início do efeito terapêutico, tratar sintomas residuais, reduzir a dose e efeitos colaterais da primeira medicação, e como medida após falha de clozapina e/ou eletroconvulsoterapia¹⁵. Por outro lado, permanece, em geral, desaconselhada por diretrizes de tratamento para esquizofrenia^{14,16}.

A PAP está associada a aumento de uso de MAC^{15,17-19}, talvez pelo aumento de dose equivalente de clorpromazina vinculado à PAP (≥ 1.000 mg de equivalentes de clorpromazina)¹⁸⁻²⁰. Apenas um estudo

analisado²¹ não observou associação entre PAP e uso de MAC. Pacientes em polifarmácia ou em uso de MAC foram preditores de alta dosagem²². O uso elevado de MAC, encontrado em diversos estudos sobre PAP, pode indicar que clínicos apresentam risco de induzir SEP clinicamente relevante ao utilizar PAP¹⁷.

Além de influenciar a prescrição de fármacos com ação anticolinérgica, a polifarmácia aparenta carregar um peso maior de efeitos colaterais em comparação com o tratamento em monoterapia. Estudos avaliados encontraram associação entre PAP e parkinsonismo¹⁵, prejuízo cognitivo¹⁵, prejuízo em qualidade de vida²³, redução de aderência por aumento de complexidade do tratamento^{20,23,24}, aumento nos custos de saúde^{17,20,23,24}, risco de interações medicamentosas²³ e aumento de tempo de hospitalização¹⁷.

Megna et al.¹⁹ descreveram que a associação de ATP parece ser muito utilizada para pacientes refratários, inclusive antes do uso da clozapina. Nesse estudo, os clínicos prescritores não foram entrevistados quanto ao processo de decisão, o que torna possível que a clozapina aparente ser subutilizada por possuir riscos potencialmente graves, por opção do paciente ou dos familiares e/ou por ausência de adesão do paciente.

Em estudo realizado por Shinfuku et al.¹⁶, foi observado que associações de psicotrópicos na prática clínica são realizadas frequentemente sem tempo suficiente para ação do ATP e que a droga psicotrópica concomitante apresenta tendência a ser mantida. Há evidências que suportam a ideia de que a maioria dos pacientes ou uma considerável parcela poderiam ser convertidos de PAP para monoterapia^{15,17}.

Uso crônico e descontinuação de medicações anticolinérgicas

O uso prolongado de MAC é comum na prática clínica em diversos países¹. A necessidade de terapia continuada com MAC é com frequência não reavaliada, e muitos pacientes mantêm seu uso por anos e até décadas⁷. Um período de 3 meses de tratamento com MAC é citado como adequado para iniciar tentativas de descontinuação para pacientes com SEP controlado, e esses fármacos devem ser reduzidos de forma gradual para evitar rebote colinérgico e reemergência de SEP e limitar o risco de síndrome neuroléptica maligna⁷.

Estudos recentes sugerem prescrição de MAC com prudência, pois seu uso extensivo é com frequência desnecessário e prejudicial ao paciente, com potencial para afetar memória, atenção, função cognitiva e qualidade de vida, além de gerar boca seca, alterações urinárias e constipação. A descontinuação dessas medicações pode trazer benefícios nessas esferas^{1,11,23}.

Desmarais et al.⁷ realizaram um estudo de revisão que explorou a descontinuação de MAC em pacientes em uso de ATP. Observaram que os estudos avaliados reportaram retorno de SEP entre 4 e 80%. Os estudos mostraram-se heterogêneos, e em muitos deles a retirada da medicação foi abrupta.

Desmarais et al.⁸ realizaram um outro estudo prospectivo com 20 pacientes em uso crônico de ATP e MAC, e 90% dos pacientes descontinuaram os últimos de forma gradual e sem efeito significativo no distúrbio do movimento ou psicopatologia. Dois pacientes foram retirados do estudo por conta de acatisia.

Ogino et al.¹¹ também conduziram um estudo prospectivo com 34 pacientes, em que foi realizada redução gradual do biperideno em 24 deles. Os 10 pacientes restantes foram considerados como controles. O fármaco pôde ser descontinuado em 95,8% dos pacientes sem efeitos colaterais significativos. Um paciente necessitou readministração do fármaco em dose baixa por sintomas suaves de retirada, como humor ligeiramente elevado e leve agitação.

Além do biperideno, a orfenadrina foi um fármaco com ação anticolinérgica utilizado na Noruega até 2005, quando foi retirada do mercado por ser particularmente tóxica em doses elevadas. Gjerden et al.¹⁰ avaliaram 39.758 pacientes da região em 2004 e em 2007 e observaram que 28,4% dos pacientes persistiram sem trocar o fármaco por outra MAC, reduzir dose ou trocar de ATP. O estudo também informa que os pacientes pareceram não precisar da medicação e até tolerar um leve aumento no uso de ATP sem necessidade de MAC.

A descontinuação de biperideno em 1 mg a cada 2-4 semanas parece apresentar bons resultados¹¹, e a redução em 4 semanas parece uma boa opção para outras MAC, sendo o fármaco reduzido para aproximadamente 75% de sua dose inicial na primeira semana, 50% na segunda, 25% na terceira, 12,5% na quarta e suspenso a partir da quinta semana⁸. A descontinuação destes fármacos

pode apresentar vantagens cognitivas em alguns pacientes, e é importante realizar uma cuidadosa revisão das medicações e redução daquelas com propriedades anticolinérgicas antes de realizar outras medidas para melhorar a cognição^{8,11}.

DISCUSSÃO

Conforme observamos nos artigos, o ATP em uso e a associação de ATP podem influenciar na prescrição de MAC e no aparecimento de SEP. Parece haver uma equivalência entre ATP típicos e atípicos quanto à probabilidade de gerar SEP, com exceção aos fármacos com alta afinidade dopaminérgica, que são mais associados a esse grupo de sintomas. Ainda assim, como dito acima, os clínicos podem ser mais inclinados a prescrever MAC para ATP típicos por presumirem que eles geram mais SEP e/ou por possuírem um menor limiar na detecção desses sintomas nesse grupo^{13,14}. A PAP está associada ao aumento de uso de MAC, o que pode indicar que essa estratégia clínica apresenta maior risco de induzir SEP¹⁷. Os psicotrópicos podem apresentar alta afinidade a receptores colinérgicos, e os clínicos devem ficar atentos para efeitos colaterais anticolinérgicos, principalmente se houver necessidade de associar uma MAC.

Em termos de implicações clínicas, a presente revisão sugere que, antes de associar uma MAC na abordagem para SEP, o clínico considere reduzir a dose ou trocar o ATP em uso. Além disso, a prescrição de MAC deve ser reservada para tratamento de efeitos colaterais de ATP, sendo o seu uso profilático evitado, já que o uso crônico é com frequência desnecessário e prejudicial ao paciente. É também importante considerar que as MAC devem ser evitadas em idosos, parecem ter efeito terapêutico limitado em acatisia, e seu uso é contraindicado na abordagem de discinesia tardia, podendo inclusive piorar esse efeito adverso.

O uso de MAC por 3 meses é citado como um período adequado para iniciar tentativas de descontinuação em pacientes com SEP controlado, sendo esses fármacos reduzidos de forma gradual para evitar rebote colinérgico e reemergência de SEP e limitar o risco de síndrome neuroléptica maligna⁷.

A principal limitação do presente estudo é que a busca bibliográfica pode não ter incluído artigos relevantes anteriores ao período avaliado, que não se encontram

SIMÃO KAGAN

BRUNO BERTOLUCCI ORTIZ

ANDRÉ MALBERGIER

ANDRÉ GUSTAVO FEITOSA FURTADO

BERNARDO BANDUCCI RAHE

nas bases de dados utilizadas ou utilizam diferentes palavras-chave.

Agradecimentos

Agradecemos à equipe de saúde mental do Hospital Santa Marcelina do Itaim Paulista, à Dra. Emi Carneiro Bragiato, à Suely Pfeferman Kagan, à Angela Alves Correia de Souza e à Paula Brumer Franceschini pelo apoio e colaboração.

Artigo submetido em 24/01/2017, aceito em 15/03/2017. Os autores informam não haver conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência: Simão Kagan, Hospital Santa Marcelina do Itaim Paulista, Av. Marechal Tito, 6035, Itaim Paulista, CEP 08115-100, São Paulo, SP. E-mail: simaokgn@gmail.com

Referências

1. Ogino S, Miyamoto S, Miyake N, Yamaguchi N. Benefits and limits of anticholinergic use in schizophrenia: Focusing on its effect on cognitive function. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014;68:37-49.
2. Schoretsanitis G, Haen E, Hiemke C, Gründer G, Stegmann B, Schruers KR, et al. Risperidone-induced extrapyramidal side effects: is the need for anticholinergics the consequence of high plasma concentrations? *Int Clin Psychopharmacol*. 2016;31:259-64.
3. Laoutidis ZG, Luckhaus C. 5-HT_{2A} receptor antagonists for the treatment of neuroleptic-induced akathisia: a systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;17:823-32.
4. Muench J, Hamer AM. Adverse effects of antipsychotic medications. *Am Fam Physician*. 2010;81:617-22.
5. Ozbilen M, Adams CE, Marley J. Anticholinergic effects of oral antipsychotic drugs of typicals versus atypicals over medium- and long-term: systematic review and meta-analysis. *Curr Med Chem*. 2012;19:5214-8.
6. Ozbilen M, Adams CE. Systematic overview of cochrane reviews for anticholinergic effects of antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol*. 2009;29:141-6.
7. Desmarais JE, Beauclair L, Margolese HC. Anticholinergics in the era of atypical antipsychotics: short-term or long-term treatment? *J Psychopharmacol*. 2012;26:1167-74.
8. Desmarais JE, Beauclair L, Annable L, Bélanger MC, Kolivakis TT, Margolese HC. Effects of discontinuing anticholinergic treatment on movement disorders, cognition and psychopathology in patients with schizophrenia. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2014;4:257-67.
9. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:1333-41.
10. Gjerden P, Slørdal L, Bramness JG. The use of antipsychotic and anticholinergic antiparkinson drugs in Norway after the withdrawal of orphenadrine. *Br J Clin Pharmacol*. 2009;68:238-42.
11. Ogino S, Miyamoto S, Tenjin T, Kitajima R, Ojima K, Miyake N, et al. Effects of discontinuation of long-term biperiden use on cognitive function and quality of life in schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011;35:78-83.
12. Baskak B, Atbasoglu EC, Ozguven HD, Saka MC, Gogus AK. The effectiveness of intramuscular biperiden in acute akathisia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol*. 2007;27:289-94.
13. Peluso MJ, Lewis SW, Barnes TR, Jones PB. Extrapyramidal motor side-effects of first and second-generation antipsychotic drugs. *Br J Psychiatry*. 2012;200:387-92.
14. De Hert M, Wampers M, van Winkel R, Peuskens J. Anticholinergic use in hospitalised schizophrenic patients in Belgium. *Psychiatry Res*. 2007;152:165-72.
15. Gallego JA, Nielsen J, De Hert M, Kane JM, Correll CU. Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy. *Expert Opin Drug Saf*. 2013;11:527-42.

16. Shinfuku M, Uchida H, Tsutsumi C, Suzuki T, Watanabe K, Kimura Y, et al. How psychotropic polypharmacy in schizophrenia begins: a longitudinal perspective. *Pharmacopsychiatry*. 2012;45:133-7.
17. Gallego JA, Bonetti J, Zhang J, Kane JM, Correll CU. Prevalence and correlates of antipsychotic polypharmacy: a systematic review and meta-regression of global and regional trends from the 1970s to 2009. *Schizophr Res*. 2012;138:18-28.
18. Ghio L, Natta W, Gotelli S, Ferrannini L; Research Group. Antipsychotic utilisation and polypharmacy in Italian residential facilities: a survey. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2011;20:171-9.
19. Megna JL, Kunwar AR, Mahlotra K, Sauro MD, Devitt PJ, Rashid A. A study of polypharmacy with second generation antipsychotics in patients with severe mental illness. *J Psychiatr Pract*. 2007;13:129-37.
20. Kontis D, Theochari E, Kleisas S, Kalogerakou S, Andreopoulou A, Psaras R, et al. Doubtful association of antipsychotic polypharmacy and high dosage with cognition in chronic schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34:1333-41.
21. Lerma-Carrillo I, de Pablo Brühlmann S, del Pozo ML, Pascual-Pinazo F, Molina JD, Baca-García E. Antipsychotic polypharmacy in patients with schizophrenia in a brief hospitalization unit. *Clin Neuropharmacol*. 2008;31:319-32.
22. Adesola A, Anozie I, Erohubie P, James B. Prevalence and correlates of "high dose" antipsychotic prescribing: Findings from a hospital audit. *Ann Med Health Sci Res*. 2013;3:62-6.
23. Chakos MH, Glick ID, Miller AL, Hamner MB, Miller DD, Patel JK, et al. Baseline use of concomitant psychotropic medications to treat schizophrenia in the CATIE trial. *Psychiatr Serv*. 2006;57:1094-101.
24. Kim HY, Lee HW, Jung SH, Kang MH, Bae JN, Lee JS, et al. Prescription patterns for patients with schizophrenia in Korea: a focus on antipsychotic polypharmacy. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2014;12:128-36.



**SETEMBRO
AMARELO**

Prevenção ao Suicídio

Maior campanha de prevenção ao suicídio do mundo!

Criada pela OMS e trazida para o Brasil pela ABP em 2014 a campanha atingiu em 2016 mais de 50 milhões de pessoas.

Participe em 2017! Entre em contato com a federada de seu estado, organize ações, acompanhe a nossa campanha pelas mídias sociais e nos ajude a salvar vidas.