

Adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes do espectro esquizofrênico: uma revisão sistemática da literatura

Adherence to drug treatment among schizophrenic spectrum patients: a systematic review of the literature

Tatiana Fernandes Carpinteiro da Silva¹, Giovanni Marcos Lovisi¹, Louise Deluiz Verdolin², Maria Tavares Cavalcanti³

RESUMO

Objetivo: Realizar revisão sistemática para avaliar a adesão medicamentosa ao tratamento em pacientes do espectro esquizofrênico. **Método:** As buscas dos artigos foram conduzidas nas seguintes bases de dados: PubMed/Medline, Lilacs, SciELO e PePSIC, considerando artigos publicados entre 2001 e 2010. Na estratégia de busca, foram utilizados descritores de acordo com sua definição no DeCS e no MeSH: "schizophrenia" and "patient adherence" or "patient compliance" or "medication adherence". As correspondências em português e espanhol foram respectivamente "esquizofrenia/esquizofrenia" e "cooperación do paciente/cooperación del paciente" ou "adesão à medicação/cumplimiento de lá medicación". Também foram realizadas buscas manuais nas referências dos artigos selecionados. **Resultados:** A busca bibliográfica resultou em 1.692 artigos. Contudo, apenas 54 preencheram os critérios para compor esta revisão. **Conclusões:** A maioria dos estudos sobre o tema foi realizada em países desenvolvidos, prejudicando a aplicação dos achados à nossa realidade. As taxas da adesão e os métodos utilizados para avaliação variaram bastante, porém os fatores associados à não adesão se repetiram, como falta de *insight*, comorbidade com uso de substâncias psicoativas, falta de apoio social, efeitos colaterais da medicação, comportamento violento, situação de rua, tentativa de suicídio, entre outros. Assim sendo, há necessidade da realização de mais estudos nacionais para investigar potenciais variáveis associadas a não adesão e suas consequências para a população estudada.

Palavras-chave

Revisão sistemática, esquizofrenia, adesão à medicação.

ABSTRACT

Objective: Carry out a systematic review to assess medication adherence among schizophrenic spectrum patients. **Method:** The searches were carried out in the following databases: PubMed/Medline, Lilacs, SciELO and PePSIC considering articles published between 2001 and 2010. In the search strategy were used descriptors according to its definition in the MeSH DeCS: "schizophrenia" and "patient adherence" or "patient compliance" or "medication adherence". The correspondence in Portuguese and Spanish were respectively "esquizofrenia/

Recebido em
11/6/2012
Aprovado em
20/10/2012

1 Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Instituto de Estudos em Saúde Coletiva (IESC).
2 Universidade Federal Fluminense, Hospital Universitário Antônio Pedro (UFF/HUAP).
3 UFRJ, Instituto de Psiquiatria (IPUB), Departamento de Psiquiatria e Medicina Legal.

Endereço para correspondência: Tatiana Fernandes Carpinteiro da Silva
Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Estudos em Saúde Coletiva, Instituto de Psiquiatria
Praça Jorge Machado Moreira, Ilha do Fundão, Cidade Universitária
21941-598 – Rio de Janeiro, RJ, Brasil
Telefone: (55 21) 9618-7097
E-mail: tatianafcs@bol.com.br

esquizofrenia" and "*cooperación do paciente/cooperación del paciente*" or "*adesão à medicação/cumplimiento de lá medicación*". Manual searches were also conducted in the references of selected articles. **Results:** The bibliographic research resulted in 1,692 articles. But only 54 met criteria for compose this review. **Conclusions:** Most studies about the theme were conducted in developed countries, hindering the use of these results to our reality. The treatment compliance rates and the methods used for evaluation varied widely, but the factors associated with nonadherence were repeated, such as lack of insight, comorbid substance abuse, lack of social support, medication side effects, violent behavior, homelessness, and suicide attempts. Therefore, there is need of further national studies to investigate potential variables associated with noncompliance and its consequences for the population studied.

Keywords

Systematic review, schizophrenia, patient compliance.

INTRODUÇÃO

A assistência psiquiátrica e em saúde mental no Brasil vem sofrendo uma rápida e profunda transformação desde a década de 1980, com a mudança de direcionamento de uma assistência basicamente hospitalar para uma assistência mais inserida na comunidade, por meio da implantação de serviços de saúde mental comunitários em todo o país, incluindo áreas nas quais até então inexistiam serviços especializados em assistência psiquiátrica¹. Atualmente, a hospitalização é utilizada como último recurso, reservada para casos mais graves, e evitando-se as internações de longa duração².

A transferência dos cuidados psiquiátricos do nível hospitalar para serviços baseados na comunidade provocou uma mudança na concepção dos tratamentos psiquiátricos, ampliando o enfoque anterior que era limitado aos cuidados aos pacientes internados. Com essa mudança promovida pela reforma psiquiátrica, passa-se a valorizar a permanência do paciente na comunidade, sendo um dos principais objetivos e desafios atuais a adesão dessa clientela ao tratamento.

Desse modo, a falta de adesão ao tratamento tem movido esforços de pesquisadores e clínicos, já que a não adesão pode ser considerada como um relevante problema de saúde pública, levando, muitas vezes, à exacerbação de sintomas, à cronificação de doenças e aos altos custos despendidos com tratamentos que se tornam, muitas vezes, ineficazes³. Tratando-se de enfermidades crônicas que necessitam de cuidados contínuos, como os transtornos do espectro esquizofrênico, é necessário que haja adesão do paciente ao tratamento proposto, de modo a assegurar uma maior efetividade terapêutica⁴.

A adesão ao tratamento é de difícil conceitualização. Ao longo do tempo têm sido propostas várias definições, bem como expressões alternativas relativas ao processo de adesão, por exemplo, "conformidade"⁵ e "aderência"⁶. A expressão "adesão ao tratamento" foi introduzida na literatura médica por Haynes e Sackett⁷ como: "O grau de concordância entre o comportamento de uma pessoa e os conselhos médicos ou de saúde".

Esse conceito vai ao encontro do da Organização Mundial de Saúde (OMS), que define adesão como sendo a medida na qual o comportamento do indivíduo (em termos de usar

medicação, seguir dietas ou executar mudanças no estilo de vida) corresponde ao aconselhamento dado pelo profissional de saúde⁸. Assim sendo, a adesão por parte de um paciente pode referir-se à aquisição das prescrições médicas, ao uso da dose diária correta de medicação, à implantação e à manutenção do tratamento pelo período estabelecido e ao estabelecimento de mudanças comportamentais propostas⁴.

A adesão ao tratamento medicamentoso pode ser avaliada por meio de métodos diretos ou indiretos. Cada um tem suas vantagens e desvantagens, e nenhum é considerado padrão-ouro⁹⁻¹³. Os métodos diretos de avaliação da adesão incluem técnicas analíticas que correspondem à mensuração da concentração do fármaco (ou seu metabólito) nos fluidos biológicos ou à mensuração de marcadores biológicos adicionados ao fármaco. As técnicas analíticas podem determinar se o paciente estaria usando as doses prescritas, e também detectar se os usa regularmente. Já os métodos indiretos são assim chamados por causa das formas de avaliação utilizadas, as quais não podem confirmar se o paciente realmente usou a medicação. Incluem contagem de comprimidos, avaliação do efeito farmacológico, verificação da taxa de dispensação da prescrição na farmácia, relato do paciente, questionários específicos, monitoramento eletrônico da medicação por meio do *medication event management systems* (MEMS), medida de parâmetros fisiológicos e realização de um diário da medicação pelo paciente. Os métodos indiretos são, em geral, de fácil utilização, porém podem superestimar a adesão ao tratamento.

As taxas de não adesão nos pacientes do espectro esquizofrênico estão em torno de 50%, sendo a causa mais frequente de recaídas e, conseqüentemente, de reinternações. Isso acarreta não apenas piora no prognóstico do paciente acometido, como também eleva os custos com hospitalizações potencialmente evitáveis, além de estar relacionada a um maior risco de suicídio^{14,15}.

Estudos sobre o tema têm associado diversos fatores à adesão ao tratamento de pacientes do espectro esquizofrênico, sendo esses atribuídos ao médico, ao paciente, ao tratamento em si e ao ambiente. Como exemplos, podem ser citados a qualidade da relação médico-paciente, a falta de *insight* deste paciente, os eventos adversos do tratamento, o

apoio social recebido pelo indivíduo, além de aspectos psicológicos, físicos, socioeconômicos e até mesmo religiosos^{4,16}.

Logo, o conhecimento de características dos pacientes e dos fatores associados a não adesão ao tratamento medicamentoso de pacientes do espectro esquizofrênico é de fundamental importância para o desenvolvimento de medidas que contribuam com a adesão e para o planejamento adequado dos serviços de saúde disponibilizados. Para tanto, revisões sistemáticas são de grande utilidade, já que integram informações de um conjunto de estudos que podem exibir resultados contraditórios ou condizentes, auxiliando no direcionamento de pesquisas futuras.

Sendo assim, foi realizada esta revisão sistemática com o objetivo de avaliar os recentes estudos epidemiológicos sobre adesão ao tratamento medicamentoso dos pacientes do espectro esquizofrênico e os fatores a ela associados, visando a melhorar a compreensão do fenômeno em questão.

MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática a respeito dos principais estudos epidemiológicos sobre a adesão ao tratamento medicamentoso dos pacientes do espectro esquizofrênico e os fatores a ela associados. Para obtenção desses artigos, foram consultadas as seguintes bases de dados bibliográficos: PubMed/Medline, Lilacs, SciELO e PePSIC, esses dois últimos especialmente para a recuperação de publicações nacionais. A busca não foi restrita ao idioma, mas os critérios de inclusão foram: artigos publicados nos últimos 10 anos (de 2001 a 2010) em inglês, espanhol e português; desenho de estudo epidemiológico observacional (transversal, caso-controle e coorte). Estudos de intervenção foram considerados como critério de exclusão desta revisão por não ser o objetivo dela a avaliação de nenhum método de intervenção nem de avaliação da adesão.

Na estratégia de busca nas bases de dados, foram utilizados os seguintes descritores de acordo com sua definição no DeCS (Descritores em Saúde) e no MeSH (*Medical Subject Headings*): "*schizophrenia*" and "*patient adherence*" or "*patient compliance*" or "*medication adherence*". As correspondências em português e espanhol foram respectivamente "esquizofrenia/esquizofrenia" e "cooperação do paciente/cooperación del paciente" ou "adesão à medicação/cumplimiento de lá medicación". Também foram revisadas as referências bibliográficas dos principais artigos encontrados.

Esses artigos foram avaliados e pontuados conforme os critérios metodológicos propostos por Downs e Black¹⁷ no instrumento denominado *Checklist for Measuring Quality*, aplicáveis ao delineamento dos artigos para avaliação da qualidade deles. Tais critérios avaliam a qualidade da informação, a validade interna (viéses e confundimentos), a validade externa e a capacidade de detecção de efeito significativo do estudo. O presente artigo utilizou a versão composta por 27

itens, sendo excluídos os itens relacionados a estudos experimentais. Desse modo, ao final, foram avaliados 19 itens, pontuando, no máximo, 20 pontos. Todos os artigos selecionados foram avaliados por dois dos autores, e, caso ocorresse alguma discordância na pontuação obtida, o artigo era discutido até que fosse obtido um consenso em sua pontuação final.

Os artigos foram então analisados quanto à qualidade metodológica, considerando-se os seguintes aspectos: hipóteses ou objetivos claramente definidos; desfecho claramente descrito; características dos participantes incluídos; distribuição das principais variáveis de confusão em cada grupo de comparação; principais resultados claramente descritos; informação sobre estimativas da variabilidade aleatória dos dados para os principais desfechos; características das perdas; informações sobre valores de probabilidade do desfecho; representatividade dos indivíduos convidados a participar e daqueles incluídos no estudo; informação clara sobre resultados que não tenham sido baseados em hipóteses estabelecidas *a priori*; informação sobre ajuste na análise para diferentes durações de acompanhamento em estudos de coorte; igualdade do tempo entre a intervenção e o desfecho para casos e controles em estudos de caso-controle; adequação dos testes estatísticos utilizados; acurácia das medidas utilizadas para os principais desfechos; recrutamento dos participantes em diferentes grupos na mesma população e no mesmo período de tempo; inclusão adequada de variáveis de confusão na análise; consideração das perdas de participantes durante o acompanhamento; e poder do estudo em detectar um efeito importante, com nível de significância de 5%.

Os artigos selecionados foram apresentados em relação aos seguintes aspectos metodológicos: ano de publicação, local do estudo, tipo de dados (primários ou secundários), desenho de estudo, tamanho da amostra, instrumentos utilizados na avaliação da adesão ao tratamento, taxas de adesão encontradas e escore de avaliação metodológica.

RESULTADOS

A busca bibliográfica segundo a estratégia estabelecida resultou em 1.692 artigos. No entanto, apenas 54 preencheram os critérios para compor esta revisão segundo os critérios preestabelecidos descritos anteriormente (Figura 1). Os demais foram excluídos por serem revisões de literatura, por estarem repetidos nas diferentes bases de dados, por não estarem disponibilizados na íntegra, por não serem diretamente referentes ao tema, por não apresentarem as taxas de adesão ao tratamento, ou por serem estudos qualitativos, de intervenção ou de validação de instrumentos. Embora tenham sido encontrados 23 artigos publicados em outro idioma além do inglês/português/espanhol, apenas dois desses artigos satisfaziam os demais critérios de inclusão, não constituindo, portanto, limitação importante para os resultados encontrados.

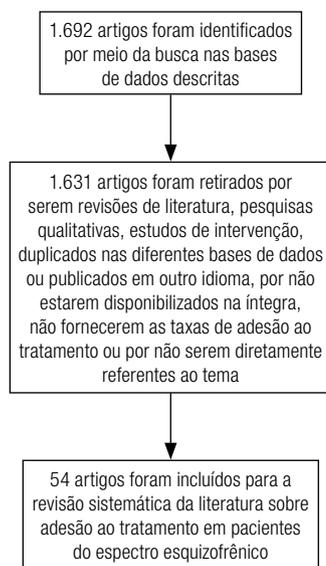


Figura 1. Fluxograma do resultado da busca nas fontes de informação, da seleção e inclusão dos artigos originais na revisão sistemática.

Dos 54 artigos analisados, três eram nacionais (5,5%) e os demais, provenientes dos Estados Unidos (55,7%), países europeus (27,8%) e outros países (11%). Quanto ao idioma, todos foram escritos na língua inglesa, com exceção de três artigos nacionais, publicados em português. Com relação ao desenho do estudo, 48,1% eram de coorte prospectiva, 24,1% de coorte retrospectiva, 25,9% seccionais e 1,9% caso-controle. Considerando somente os estudos nacionais, são dois artigos de coorte prospectiva e um de coorte retrospectiva (Quadros 1 e 2).

De acordo com os critérios propostos por Downs e Black, o escore médio atribuído aos artigos foi de 14,5, sendo 9 pontos o valor mínimo atingido e 19 o valor máximo. Quando analisados separadamente, os estudos nacionais obtiveram pontuação inferior à média geral (13,7). Considerando que algumas questões são específicas para determinados desenhos de estudos, o valor máximo da escala variou de acordo com a exclusão de determinados itens se o estudo em análise não se enquadrasse em tais critérios.

Quadro 1. Artigos internacionais que avaliaram a adesão ao tratamento de pacientes do espectro esquizofrênico

Autores/ano/local do estudo	Desenho do estudo/amostra (n)	Método utilizado na avaliação da adesão ao tratamento	Resultados
Ascher-Svanum <i>et al.</i> ²⁰ 2010, EUA	Coorte prospectiva (1.557)	MPR (<i>Medication Possession Ratio</i>); Relato do paciente	De acordo com o relato dos pacientes, 92% tinham adesão ao tratamento, enquanto pelo MPR essa proporção era de 90%. A não adesão foi associada a reinternação, uso do serviço de emergência e tentativa de suicídio
Kreyenbuhl <i>et al.</i> ²¹ 2010, EUA	Caso-controle (22.014)	MPR (<i>Medication Possession Ratio</i>)	Pacientes esquizofrênicos apresentaram cerca de 65% de adesão ao tratamento psiquiátrico, estando a não adesão associada a raça negra, uso de substâncias ilícitas, comorbidades clínicas, situação de rua e depressão
Lund <i>et al.</i> ²² 2010, África do Sul	Seccional (152)	Relato do paciente	Pacientes do espectro esquizofrênico relataram adesão ao tratamento medicamentoso em 48% dos casos
Gutiérrez-Casares <i>et al.</i> ²³ 2010, Espanha	Coorte prospectiva (1.848)	Monitoramento Eletrônico (ME); Escala MARS (<i>Medication Adherence Rating Scale</i>); DAI-30 (<i>Drug Attitude Inventory</i>)	Inicialmente, as proporções de adesão foram de 29% para medicação oral e 79% para injetável. Após três meses de uma mudança na estratégia farmacológica (mudança de medicação típica para atípica ou de via oral para injetável) devido a não adesão ou a falha terapêutica, as proporções de adesão foram de 87% para medicação oral e 94% para injetável
Ascher-Svanum <i>et al.</i> ²⁴ 2009, EUA	Coorte prospectiva (2.010)	MPR (<i>Medication Possession Ratio</i>)	Adesão foi verificada em 87,5% dos pacientes, estando associada a menor utilização dos serviços de emergência, menores taxas de hospitalização e maior engajamento em serviços comunitários de saúde mental
Miller <i>et al.</i> ²⁵ 2009, EUA	Coorte prospectiva (112)	Mensuração plasmática do medicamento e Coleta de dados do prontuário	A adesão variou de 95% no primeiro mês a 80% ao final de um ano de seguimento. Pacientes que apresentavam o uso de maconha como comorbidade tinham menor adesão ao tratamento
Ren <i>et al.</i> ²⁶ 2009, EUA	Coorte prospectiva (18.425)	MPR (<i>Medication Possession Ratio</i>)	Pacientes em uso de antipsicóticos atípicos apresentaram em geral maior adesão (MPR médio = 264,4/72%) que aqueles em uso de típicos (MPR médio = 223,3/61%)
Turkington <i>et al.</i> ²⁷ 2009, Reino Unido	Coorte prospectiva (272)	Questionário PPHS (<i>Psychiatric and Personal History Schedule</i>)	Pacientes que usavam substâncias ilícitas tiveram menor proporção de adesão ao tratamento (41,7%) do que os que nunca usaram drogas (73,5%) ou dos que já usaram, mas interromperam seu uso (80,0%)
Gilmer <i>et al.</i> ²⁸ 2009, EUA	Coorte retrospectiva (7.784)	MPR (<i>Medication Possession Ratio</i>)	Pacientes psicóticos latinos com limitações no idioma inglês tiveram maior adesão ao tratamento (41%) do que aqueles que tinham fluência no idioma (36%). Já pacientes asiáticos com limitações no idioma inglês tiveram menor adesão ao tratamento (40%) do que aqueles com fluência no idioma (45%)
Rabinovitch <i>et al.</i> ²⁹ 2009, Canadá	Coorte prospectiva (110)	Relato do paciente	Adesão foi observada em 54,9% dos pacientes em seis meses de acompanhamento, estando a não adesão associada ao estado civil solteiro e à falta de apoio social
Staring <i>et al.</i> ³⁰ 2009, Holanda	Seccional (114)	Relato dos pacientes e seus familiares	A adesão foi observada em 82% dos entrevistados, estando associada a menos sintomas psiquiátricos e a maior ocorrência de eventos adversos

continuação

Autores/ano/local do estudo	Desenho do estudo/amostra (n)	Método utilizado na avaliação da adesão ao tratamento	Resultados
Maheshwari et al. ³¹ 2009, Índia	Seccional (120)	Relato dos pacientes e coleta de dados do prontuário	A adesão ao tratamento foi encontrada em 61% dos avaliados, e a não adesão foi associada ao sexo masculino, ao fato de exercer atividade ocupacional, residir em área rural e ao abuso de substâncias ilícitas
Yussuf et al. ³² 2008, Canadá	Coorte retrospectiva (502)	Coleta de dados do prontuário	A adesão esteve presente em 78,9% dos casos de primeira internação e em 18,8% dos casos de reinternação, estando associada à idade jovem e a maior duração das hospitalizações
Nakonezny et al. ³³ 2008, EUA	Coorte prospectiva (61)	Monitoramento Eletrônico (ME)	Observou-se adesão em 67% dos casos. A não adesão ao tratamento foi associada à maior intensidade de sintomas psicóticos
Ahn et al. ³⁴ 2008, EUA	Coorte retrospectiva (36.195)	MPR (<i>Medication Possession Ratio</i>)	Os pacientes tiveram adesão ao tratamento em 35,5% dos casos. Os fatores associados a não adesão foram sexo feminino, pertencer a minoria étnica, hospitalizações prévias e maior número de recaídas
Byerly et al. ³⁵ 2008, EUA	Coorte prospectiva (61)	Monitoramento Eletrônico (ME) e Escala BARS (<i>Brief Adherence Rating Scale</i>)	Adesão foi encontrada em 66,81% dos avaliados de acordo com a ME e 68,35% de acordo com a BARS em seis meses de seguimento. A diferença entre os métodos não foi considerada significativa
Pfeiffer et al. ³⁶ 2008, EUA	Coorte retrospectiva (32.612)	MPR (<i>Medication Possession Ratio</i>)	Em pacientes sem regimes estáveis de tratamento, o aumento da frequência das doses pode diminuir a adesão. Entre aqueles que foram submetidos à diminuição da dose, mostraram maior adesão os que tiveram diminuição da frequência das doses associada. Observou-se MPR médio de 80%
Swanson et al. ³⁷ 2008, EUA	Coorte prospectiva (1.445)	Contagem de comprimidos	Adesão foi observada em 47,3% dos entrevistados em seis meses de acompanhamento. A adesão ao tratamento reduziu a ocorrência de comportamento violento, principalmente entre aqueles que tinham história de transtorno de conduta na infância associado
Patel et al. ³⁸ 2008, Reino Unido	Seccional (73)	Escala ROMI (<i>Rating of Medication Influences</i>)	Pacientes em uso de medicação injetável de longa duração tiveram menor adesão (84%) que aqueles em uso de medicação oral (86%). As crenças e atitudes relativas ao tratamento foram mais importantes que os eventos adversos na determinação da adesão
Petersen et al. ³⁹ 2008, Dinamarca	Coorte prospectiva (547)	Coleta de dados do prontuário; Relato dos pacientes, familiares e equipe de saúde	Os pacientes do espectro esquizofrênico apresentaram maior adesão ao tratamento que os pacientes especificamente esquizofrênicos (70% x 65%) no seguimento de dois anos. A adesão foi um importante preditor de bom prognóstico para esses pacientes
Borras et al. ⁴⁰ 2007, Suíça	Seccional (103)	Relato dos médicos, pacientes e mensuração plasmática do medicamento	Dentre os avaliados, 68% tinham adesão ao tratamento. A religiosidade mostrou-se associada à não adesão, já que uma representação religiosa do transtorno incompatível com o uso da medicação foi proeminente nos pacientes sem adesão
Byerly et al. ⁴¹ 2007, EUA	Coorte prospectiva (61)	Monitoramento Eletrônico (ME); Relato dos médicos e dos pacientes	Foi observada adesão em 43% dos casos por meio do monitoramento eletrônico. Proporção maior de adesão foi relatada tanto pelo paciente (95%) como por seus médicos (93%)
Piette et al. ⁴² 2007, EUA	Coorte retrospectiva (1.686)	MPR (<i>Medication Possession Ratio</i>)	Pacientes esquizofrênicos com alguma comorbidade clínica tinham diferentes taxas de adesão aos diferentes tratamentos, reforçando a importância de fatores específicos de cada medicação na adesão. A adesão aos antipsicóticos (65%) foi menor que a adesão aos anti-hipertensivos (74%) e hipoglicemiantes orais (71%)
Velligan et al. ⁴³ 2007, EUA	Coorte prospectiva (52)	Monitoramento Eletrônico (ME); Contagem de comprimidos; Dosagem plasmática; Relato dos pacientes e dos médicos	Após três meses, a adesão foi observada em 86% de acordo com relato dos pacientes, 66% segundo impressão médica, 75% pela contagem de comprimidos, 63% pelo monitoramento eletrônico e 49% pela dosagem plasmática
Weissman e Dellenbaugh ⁴⁴ 2007, EUA	Coorte retrospectiva (2.436)	MPR (<i>Medication Possession Ratio</i>)	A adesão aumentou de 83% para 90% após início do uso de comprimidos de alta dosagem partidos comparados aos de baixa dosagem ingeridos inteiros no período de dois meses
Hui et al. ⁴⁵ 2006, China	Seccional (508)	Escala MARS (<i>Medication Adherence Rating Scale</i>)	Observou-se adesão em 74% dos pacientes entrevistados. Os fatores associados a não adesão foram ser jovem, falta de percepção dos benefícios da medicação e sentimentos negativos em relação ao uso regular de medicação
Simon et al. ⁴⁶ 2005, Suíça	Coorte prospectiva (8.425)	Relato dos médicos	A adesão foi relatada para 55,2% dos pacientes esquizofrênicos, estando a não adesão associada à comorbidade com uso de drogas, ao sexo feminino e a mais de duas consultas no intervalo de um mês
Bachmann et al. ⁴⁷ 2005, Alemanha	Coorte prospectiva (39)	Relato do paciente	Após 14 meses de seguimento, 84,6% dos pacientes avaliados relataram adesão ao tratamento como um todo, enquanto 79,5% relataram adesão especificamente à medicação
West et al. ⁴⁸ 2005, EUA	Seccional (151)	Relato dos médicos	Dentre os pacientes avaliados, 63% tinham adesão ao tratamento. E, apesar da grande proporção de não adesão, apenas 30% desses pacientes receberam indicação de se tratarem com medicação injetável de depósito

continuação

Autores/ano/local do estudo	Desenho do estudo/amostra (n)	Método utilizado na avaliação da adesão ao tratamento	Resultados
Gilmer <i>et al.</i> ⁴⁹ 2004, EUA	Coorte retrospectiva (1.619)	MPR (<i>Medication Possession Ratio</i>)	Observou-se que apenas 41% dos avaliados tinham total adesão ao tratamento, e esses apresentam menores taxas de hospitalização e tinham menores gastos com o tratamento
Rittmannsberger <i>et al.</i> ⁵⁰ 2004, Áustria	Seccional (95)	Relato do paciente	A adesão foi encontrada em 43% dos participantes, estando a não adesão associada a pior <i>insight</i> , pior funcionamento global e maior número de dias internados no ano após o primeiro episódio. Adesão foi maior entre pacientes jovens
Swanson <i>et al.</i> ⁵¹ 2004, EUA	Coorte prospectiva (229)	Relato do paciente	Adesão foi verificada em 84,7% dos casos. A não adesão ao tratamento foi associada a comportamento violento, idade jovem, uso de substâncias ilícitas e sexo masculino em pacientes do espectro esquizofrênico
Valenstein <i>et al.</i> ⁵² 2004, EUA	Coorte retrospectiva (63.214)	MPR (<i>Medication Possession Ratio</i>)	Adesão foi encontrada em 58,5% entre os que usavam medicação atípica e em 62,2% entre os que usavam antipsicóticos típicos. Fatores associados foram idade jovem e raça negra
Knapp <i>et al.</i> ⁵³ 2004, Reino Unido	Seccional (658)	Relato do paciente	O relato de adesão ao tratamento foi maior entre os pacientes hospitalizados (88,8%) do que aqueles residentes em outras instituições (78,8%). A não adesão foi associada a aumento do custo do tratamento e maior utilização dos serviços de saúde
Korb <i>et al.</i> ⁵⁴ 2004, África do Norte	Seccional (1.398)	Relato do paciente e seu médico	A proporção de pacientes que relataram adesão ao tratamento no mês anterior à entrevista foi de 71,4%, já a proporção de adesão relatada por seus médicos foi de 64,9%
Saylan <i>et al.</i> ⁵⁵ 2004, Turquia	Seccional (692)	Relato do paciente e seu médico	A proporção de pacientes que relataram adesão ao tratamento no mês anterior à entrevista foi de 56,1%, já a proporção de adesão relatada por seus médicos foi de 52,3%
Dolder <i>et al.</i> ⁵⁶ 2003, EUA	Coorte prospectiva (76)	Coleta de dados do prontuário	A adesão à medicação em pacientes do espectro esquizofrênico foi baixa (52%-64%) tanto no que se refere à medicação antipsicótica quanto ao uso de medicação para o tratamento de hipertensão, diabetes e hiperlipidemia
Menzin <i>et al.</i> ⁵⁷ 2003, EUA	Coorte retrospectiva (298)	MPR (<i>Medication Possession Ratio</i>)	A adesão à medicação em pacientes que iniciaram o tratamento com antipsicóticos atípicos (61%) foi maior do que aqueles que iniciaram o tratamento com típicos (58%) no final de um ano de seguimento
Velligan <i>et al.</i> ⁵⁸ 2003, EUA	Coorte prospectiva (68)	Dosagem plasmática; Contagem de comprimidos; Registros da farmácia; Relato do paciente	Após três meses, adesão foi verificada em 40% de acordo com a contagem de comprimidos, 23% pela dosagem plasmática e 55% segundo relato dos pacientes
Sohler <i>et al.</i> ⁵⁹ 2003, EUA	Coorte prospectiva (315)	Relato do paciente	Pacientes que recebiam alta hospitalar com dose baixa de antipsicóticos tinham menor chance de adesão ao tratamento (61%) em três meses de seguimento quando comparados àqueles que receberam doses adequadas (79%). Neste estudo, a não adesão foi definida como um período de pelo menos uma semana sem medicação em três meses
Weiss <i>et al.</i> ⁶⁰ 2002, EUA	Coorte prospectiva (162)	Relato do paciente, de seus familiares e do médico	No início do tratamento ambulatorial, 80% dos pacientes tinham adesão ao tratamento, 75% após cinco meses e apenas 50% se mantiveram aderentes após 13 meses de seguimento. A adesão foi associada a uma boa aliança terapêutica, bom funcionamento global e uso de um antipsicótico atípico
Sajatovic <i>et al.</i> ⁶¹ 2002, EUA	Coorte prospectiva (45)	Escala DAI-10 (<i>Drug Attitude Inventory</i>)	Anteriormente à internação, apenas 20% dos avaliados tinham adesão ao tratamento. Na ocasião da alta hospitalar, as atitudes em relação à medicação apresentaram melhora principalmente nos pacientes tratados com antipsicóticos típicos
Mojtabai <i>et al.</i> ⁶² 2002, EUA	Coorte prospectiva (674)	Coleta de dados do prontuário	Dentre os avaliados, apenas 37% aderiram corretamente ao tratamento em um ano de seguimento, e, entre os não aderentes, 51% tiveram intervalos maiores que um mês sem medicação. A maioria das interrupções no tratamento ocorreu nos primeiros três meses após alta hospitalar (60%)
Dolder <i>et al.</i> ⁶³ 2002, EUA	Coorte retrospectiva (288)	Coleta de dados do prontuário	Foi observada maior proporção de adesão ao tratamento entre os pacientes que usavam medicação antipsicótica atípica (54,9%) comparados aos que usavam medicação típica (50,1%) em um ano de seguimento
Valenstein <i>et al.</i> ⁶⁴ 2002, EUA	Coorte retrospectiva (67.709)	MPR (<i>Medication Possession Ratio</i>)	Pacientes em uso de um antipsicótico apresentaram adesão de 80%, enquanto aqueles em uso de dois antipsicóticos tiveram adesão de 85%. A não adesão em um ano foi significativamente associada à hospitalização no ano seguinte
Linden <i>et al.</i> ⁶⁵ 2001, Alemanha	Coorte prospectiva (122)	Coleta de dados do prontuário	A adesão ao tratamento foi de 57,4% em dois anos. Os fatores associados à adesão foram maior idade, melhor funcionamento global, maior duração do transtorno e maior <i>insight</i> em relação à sua condição
Svarstad <i>et al.</i> ⁶⁶ 2001, EUA	Coorte retrospectiva (619)	Coleta de dados do prontuário	Adesão foi observada em 69% dos pacientes esquizofrênicos, estando a não adesão associada a maior taxa de hospitalização, mais dias de internação e maiores custos hospitalares

continuação

Autores/ano/local do estudo	Desenho do estudo/amostra (n)	Método utilizado na avaliação da adesão ao tratamento	Resultados
García-Cabeza et al. ⁶⁷ 2001, Espanha	Coorte prospectiva (2.967)	Escala DAI-10 (<i>Drug Attitude Inventory</i>); Relato do médico	A proporção de pacientes com adesão ao tratamento variou entre 76,5% e 83,3%, de acordo com a medicação usada, em três meses de seguimento. Já em seis meses de acompanhamento, a adesão variou de 69,8% a 84,8%, havendo maior adesão com o uso de antipsicóticos atípicos
Tattan e Creed ⁶⁸ 2001, Reino Unido	Seccional (64)	Coleta de dados do prontuário	A adesão em um ano foi relatada por apenas 27,6% dos pacientes em uso de medicação de depósito. A não adesão foi associada aos sintomas negativos (principalmente alergia, avolição e apatia) e ao início recente tanto do transtorno quanto do uso da medicação antipsicótica
Kamali et al. ⁶⁹ 2001, Reino Unido	Seccional (87)	Relato do paciente	Considerando mês anterior à hospitalização, os pacientes relataram adesão de 66% para medicação de depósito e 57% para medicação oral. A não adesão foi associada ao uso de substâncias ilícitas, à falta de <i>insight</i> sobre o transtorno e à percepção subjetiva negativa da resposta ao uso da medicação
Valenstein et al. ⁷⁰ 2001, EUA	Seccional (1.307)	Relato do paciente	Dentre os avaliados, tinham adesão ao tratamento 47% dos pacientes que usavam medicação oral e 52% daqueles em uso de medicação injetável. Apenas 18% dos entrevistados faziam uso de medicação injetável de depósito, apesar das altas taxas de não adesão

Quadro 2. Artigos nacionais que avaliaram a adesão ao tratamento de pacientes do espectro esquizofrênico

Autores/ano/local do estudo	Desenho do estudo/amostra (n)	Método utilizado na avaliação da adesão ao tratamento	Resultados
Ribeiro et al. ⁷¹ 2008, MG	Coorte prospectiva (870)	Pesquisa ao prontuário	A proporção de pacientes esquizofrênicos com adesão ao tratamento proposto foi de 72,4%, estando a não adesão associada a idade jovem, desemprego, estado civil solteiro, alterações da memória e do afeto. O tratamento exclusivamente farmacológico foi associado ao não abandono do tratamento
Oliveira et al. ⁷² 2008, MG	Coorte retrospectiva (30)	Pesquisa ao prontuário	Dentre os 30 pacientes esquizofrênicos avaliados, apenas 67% mantiveram adesão ao tratamento proposto
Rosa et al. ⁷³ 2005, SP	Coorte prospectiva (50)	Escala de Influências Medicamentosas (<i>Rating of Medication Influences – ROMI</i>)	A taxa de adesão encontrada em um ano foi de 52%, sendo a não adesão associada ao desconforto causado por efeitos colaterais

O principal método utilizado na avaliação da adesão foi o relato dos pacientes, familiares e equipe de saúde (40,7%), seguido da consulta aos prontuários (24,1%). O MPR (*Medication Possession Ratio*), calculado a partir da razão entre a quantidade de medicação fornecida e o número de dias entre duas consultas, foi utilizado em 22,2% dos estudos. Já a contagem direta dos comprimidos restantes foi utilizada em 5,5% das vezes e o uso de instrumentos específicos (16,4%). Os instrumentos mais utilizados foram as escalas DAI (*Drug Attitude Inventory*), MARS (*Medication Adherence Rating Scale*) e ROMI (*Rating of Medication Influences*). O uso de técnicas mais modernas como o monitoramento eletrônico e a dosagem plasmática da medicação ocorreu numa minoria dos casos (9,3% e 7,4%, respectivamente). Alguns estudos utilizaram mais de um método de avaliação da adesão (18,5%).

Considerando apenas artigos nacionais, o método mais usado foi a consulta ao prontuário (66,6%). O uso de instrumento específico foi realizado em apenas um único estudo (Escala ROMI). Técnicas como o monitoramento eletrônico e a dosagem plasmática não foram utilizadas nos estudos brasileiros.

O tamanho das amostras variou de 30 a 67.709 pacientes do espectro esquizofrênico. A prevalência de adesão ao tratamento variou de 18,8% a 95%, de acordo com o método usado na avaliação da adesão, com o período de seguimento dos pacientes e o tipo de medicação em uso.

A não adesão mostrou-se associada a recaídas, reinternações, maior uso dos serviços de emergência, tentativas de suicídio, falta de juízo crítico sobre o próprio transtorno psiquiátrico, comorbidade com o uso de substâncias psicoativas, idade, minorias étnicas, falta de apoio social, estado civil solteiro, persistência de sintomas psicóticos entre as crises, maior gasto com saúde, religiosidade, presença de eventos adversos, comportamento violento e situação de rua.

DISCUSSÃO

De modo geral, foi encontrada grande variação na proporção de pacientes do espectro esquizofrênico no que se refere à adesão ao tratamento. A média de prevalência encontrada foi de 57% (mediana 65), o que está de acordo com

a literatura atual sobre o assunto. Entretanto, a comparação entre os resultados encontrados pelos estudos foi dificultada pelo uso de diferentes metodologias, tanto no que diz respeito ao desenho de estudo quanto à técnica utilizada na avaliação da adesão ao tratamento e ao período de análise do fenômeno em questão.

Embora os relatos dos próprios pacientes, seus familiares e a equipe de saúde sejam dotados de menor rigor metodológico, foi o método de avaliação da adesão mais utilizado, possivelmente por sua simplicidade na obtenção dos dados. Tais métodos subjetivos foram responsáveis pelas maiores taxas encontradas de adesão ao tratamento, quando comparados aos demais procedimentos de avaliação. Em virtude de tal observação, supõe-se que os profissionais de saúde consideram em seus julgamentos as informações fornecidas pelos pacientes sobre a própria adesão, o que pode induzir consequências desastrosas, como a inclusão de medicamentos adicionais desnecessariamente, o aumento da dose prescrita ou até mesmo a troca por outro antipsicótico por causa de uma falsa inefetividade do anterior.

Já as técnicas analíticas e de monitoramento eletrônico, embora mais modernas e possuidoras de tecnologia mais acurada, foram utilizadas em menor proporção. Isso se deve provavelmente à menor viabilidade e ao maior custo associado a tais procedimentos, além da possível influência na relação de confiança entre o paciente e a equipe. O uso desses dispositivos de verificação que confrontam o relato do paciente pode prejudicar essa relação, além do fato de se tratar de população que pode apresentar sintomas psicóticos paranoides em curso, o que aumentaria a suspicácia em relação à equipe e seus procedimentos^{9,18}. O método de contagem de comprimidos, embora seja simples e de baixo custo direto, foi a técnica de menor utilização, o que pode ser decorrente do pouco tempo disponível pelos profissionais da equipe para a realização do procedimento. O uso de mais de um método de avaliação foi utilizado em apenas 18,5% dos estudos internacionais e em nenhum estudo nacional, apesar de a combinação de procedimentos diferentes ser recomendada pela literatura^{12,19}.

A presente revisão evidenciou a relação existente entre a adesão ao tratamento de pacientes do espectro esquizofrênico a diversos fatores modificáveis, como a comorbidade com o uso de substâncias psicoativas, e a presença de efeitos colaterais da medicação antipsicótica (como parkinsonismo, acatisia, distonia, aumento de peso, disfunção sexual, entre outros). Muitos desses fatores associados a não adesão estão intercambiados, como a persistência de sintomas psicóticos entre as crises, maior prevalência de tentativas de suicídio, maior uso dos serviços de emergência, maior número de reinternações e maiores gastos com a saúde. Isso leva a prejuízos não somente para o indivíduo sem adesão, mas também para o sistema de saúde como um todo, já que promove o saturamento da rede e custos desnecessários com os serviços.

Algumas variáveis sociodemográficas também foram relacionadas à não adesão dos pacientes do espectro esquizofrênico, como idade jovem, estado civil solteiro e o pertencimento a minorias étnicas, sendo esses fatores associados à maior prevalência de transtornos psiquiátricos de modo geral. Outros fatores também se mostraram associados à falta de adesão ao tratamento nessa população, como a ocorrência de comportamento violento e situação de rua.

O uso de antipsicóticos atípicos esteve associado à maior adesão ao tratamento na maioria dos estudos. Isso se deve provavelmente ao fato de essa classe medicamentosa produzir menos efeitos colaterais do que os antipsicóticos típicos. A maior adesão aos atípicos foi explicada por alguns estudos pelo fato de que os pacientes com baixa adesão já tiveram sua classe antipsicótica anteriormente alterada para atípica por causa desse problema, enquanto aqueles com adesão ao uso de medicamentos típicos não precisaram ter sua classe alterada. A administração dos medicamentos por via parenteral também se associou à maior adesão nos pacientes do espectro esquizofrênico. Essa via de administração tem a vantagem de facilitar a adesão nos pacientes que se esquecem de usar a medicação por via oral, bem como auxiliar na diminuição dos sintomas do transtorno e no aumento do *insight* naqueles pacientes resistentes ao uso de medicação, por manter níveis plasmáticos estáveis de longa duração.

Em relação à qualidade metodológica dos artigos analisados, observou-se que três artigos obtiveram a menor pontuação observada (9), enquanto outros três obtiveram a pontuação mais elevada (19) de acordo com os critérios propostos por Downs e Black. Ao serem analisados separadamente, os estudos nacionais obtiveram pontuação inferior à média geral (13,7), com pontuação variando entre 13 e 14.

Uma das possíveis limitações desta revisão sistemática é o viés de publicação, decorrente da falta de divulgação das pesquisas que não obtiveram resultados positivos.

CONCLUSÕES

A maioria dos estudos quantitativos sobre adesão ao tratamento foi realizada em países desenvolvidos, havendo poucos estudos nos países em desenvolvimento, o que dificulta a aplicação dos achados ao contexto de tais países.

As taxas da adesão ao tratamento entre os pacientes do espectro esquizofrênico variaram bastante entre os estudos, porém os fatores associados à falta de adesão se repetiram, tais como falta de *insight*, comorbidade com uso de substâncias psicoativas, falta de apoio social, presença de efeitos colaterais da medicação, comportamento violento, situação de rua, tentativa de suicídio, entre outros.

No Brasil, o número de estudos publicados sobre o assunto é ínfimo, e nenhum deles utilizou técnicas diretas de

avaliação da adesão ao tratamento. Os fatores associados à adesão foram similares aos demais países.

Assim, a presença dos transtornos do espectro esquizofrênico, que por si só constituem um importante problema de saúde pública, afetando mais de 1% da população mundial de modo crônico, é reunida a outro grande problema de saúde pública: a baixa adesão ao tratamento dessa clientela, tornando a questão fundamental no desenvolvimento de políticas públicas de saúde mental.

CONFLITO DE INTERESSES

Não se aplica a nenhum dos autores.

REFERÊNCIAS

- Mello MF, Mello AF, Kohn R. Epidemiologia da saúde mental no Brasil. Porto Alegre: Art-med; 2007.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde/DAPE. Saúde Mental no SUS: acesso ao tratamento e mudança do modelo de atenção. Relatório de Gestão 2003-2006. Ministério da Saúde: Brasília, janeiro de 2007.
- Lingam R, Scott J. Treatment non-adherence in affective disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 2002;105:164-72.
- Shirakawa I. Esquizofrenia – Adesão ao tratamento. 1ª ed. São Paulo: Editora Leitura Médica; 2007.
- Butler C, Rollnick S. Adesão ao tratamento médico. London: Mosby; 2003.
- Haynes R, McDonald H, Garg A. Helping patients follow prescribed treatment: clinical applications. *J Am Med Assoc.* 2002;288:2880-3.
- Haynes R, Sackett D, Gibson E, Taylor D, Hackett B, Roberts R, et al. Improvement of medication compliance in uncontrolled hypertension. *Lancet.* 1976;1:1265-8.
- Organização Mundial da Saúde. Cuidados inovadores para condições crônicas: componentes estruturais de ação. Relatório Mundial. Brasília; 2003.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Eng J Med.* 2005;353:487-97.
- Nobre F, Mion D, Pierin A. Adesão ao tratamento: o grande desafio da hipertensão. São Paulo: Lemos; 2001.
- Jordan M, Lopes J, Okazaki E, Komatsu C, Nemes M. Aderência ao tratamento antirretroviral em Aids: revisão da literatura médica. In: Teixeira PR, et al. Tá difícil de engolir? São Paulo: Editora Nepaids; 2000.
- Milstein-Moscatti I, Persano S, Castro L. Aspectos metodológicos e comportamentais da adesão à terapêutica. In: Castro LLC (Org.). Fundamentos de farmacoeconomia. São Paulo: AG. 2000. p. 170-80.
- MacFayden R, Struthers A. The practical assessment of compliance with ace-inhibitor therapy-a novel approach. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1997;29:119-24.
- enton W, McGlashan T. Schizophrenia: individual psychotherapy. In: Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's – Comprehensive textbook of psychiatry. 7ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000.
- Schou M. The combat of non-compliance during prophylactic lithium treatment. *Acta Psychiatr Scand.* 1997;95:361-3.
- Fleischacker W, Eerdeken M, Karcher K, Remington G, Lorca P, Chrzanowski W. Treatment of schizophrenia with long-acting injectable risperidone: a 12-month open-label trial of the first long-acting second-generation antipsychotic. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:1250-7.
- Downs S, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomized and non-randomized studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health.* 1998;52:377-84.
- Rosa MA. Avaliação dos fatores de aderência ao tratamento medicamentoso em pacientes esquizofrênicos [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1998.
- Dimatteo M, Lepper H, Croghan T. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med.* 2000;160:2101-7.
- Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries D, Sakever D, Slade E, Peng X, et al. The cost of relapse and the predictors of relapse in the treatment of schizophrenia. *BMC Psychiatry.* 2010;10:2-9.
- Kreyenbuhl J, Dixon L, McCarthy F, Soliman S, Ignacio R, Valenstein M. Does adherence to medications for type 2 diabetes differ between individuals with vs without schizophrenia? *Schizophr Bull.* 2010;36:428-35.
- Lund C, Oosthuizen P, Flisher A, Emsley R, Stein D, Botha U, et al. Pathways to inpatient mental health care among people with schizophrenia spectrum disorders in South Africa. *Psychiatr Serv.* 2010;61:235-40.
- Gutiérrez-Casares J, Canas F, Morales A, Borrajo R, Escolano D. Adherence to treatment and therapeutic strategies in schizophrenic patients: the ADHERE study. *CNS Spectr.* 2010;15:327-37.
- Ascher-Svanum H, Zhu B, Faries D, Furiak N, Montgomery W. Medication adherence levels and differential use of mental-health services in the treatment of schizophrenia. *BMC Res Notes.* 2009;2:1-6.
- Miller R, Reamb G, McComarck J, Bruce H, Sevy S, Robinson D. A prospective study of cannabis use as a risk factor for nonadherence and treatment dropout in first-episode schizophrenia. *Schizophr Res.* 2009;113:138-44.
- Ren X, Hertz L, Qian S, Smith E, Kazis L. Measurement of treatment adherence with antipsychotic agents in patients with schizophrenia. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2009;5:491-8.
- Turkington A, Mulholland C, Rushe T, Anderson R, McCaul R, Barret S, et al. Impact of persistent substance misuse on 1-year outcome in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry.* 2009;195:242-8.
- Gilmer T, Ojeda V, Barrio C, Fuentes D, Garcia P, Lanouette N, et al. Adherence to antipsychotics among Latinos and Asians with schizophrenia and limited English proficiency. *Psychiatr Serv.* 2009;60:175-82.
- Rabinovitch M, Evans L, Schimitz N, Joobar R, Malla A. Early predictors of nonadherence to antipsychotic therapy in first-episode psychosis. *Can J Psychiatry.* 2009;54:28-35.
- Staring A, Mulder C, Duivenvoorden H, Haan L, Gaag M. Fewer symptoms vs. more side-effects in schizophrenia? Opposing pathways between antipsychotic medication compliance and quality of life. *Schizophr Res.* 2009;113:27-33.
- Maheshwari S, Gupta S, Sharan P. Medication non-compliance and substance abuse in schizophrenia. *Nurs J India.* 2009;100:201-3.
- Yussuf A, Kuranga S, Balogun O, Ajiboye P, Issa B, Adegunloye M, et al. Predictors of psychiatric readmissions to the psychiatric unit of a tertiary health facility in a Nigerian city – a 5-year study. *Afr J Psychiatry (Johannesbg).* 2008;11:187-90.
- Nakonezny P, Byerly M, Rush J. Electronic monitoring of antipsychotic medication adherence in outpatients with schizophrenia or schizoaffective disorder: an empirical evaluation of its reliability and predictive validity. *Psychiatry Res.* 2008;157:259-63.
- Ahn J, McCombs J, Jung C, Croudace T, McDonnell D, Ascher-Svanum H, et al. Classifying patients by antipsychotic adherence patterns using latent class analysis: characteristics of nonadherent groups in the California Medicaid (Medi-Cal) program. *Value in Health.* 2008;11:48-56.
- Byerly M, Nakonezny P, Rush J. The Brief Adherence Rating Scale (BARS) validated against electronic monitoring in assessing the antipsychotic medication adherence of outpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res.* 2008;100:60-9.
- Pfeiffer P, Ganoczy D, Valenstein M. Dosing frequency and adherence to antipsychotic medications. *Psychiatr Serv.* 2008;59:1207-10.
- Swanson J, Swartz M, Vandorn R, Volavka J, Monahan J, Stroup T, et al. Comparison of antipsychotic medication effects on reducing violence in people with schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2008;193:37-43.
- Patel M, Zoysa N, Bernadt M, David A. Across-sectional study of patients' perspectives on adherence to antipsychotic medication: depot versus oral. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:1548-56.
- Petersen L, Thorup A, Qhlenschlaeger J, Ostergaard T, Jeppesen P, Krarup G, et al. Predictors of remission and recovery in a first-episode schizophrenia spectrum disorder sample: 2-year follow-up of the OPUS Trial. *Can J Psychiatry.* 2008;53:660-70.
- Borras L, Mohr S, Brandt P, Gilliéron E, Huguélet P. Religious beliefs in schizophrenia: their relevance for adherence to treatment. *Schizophr Bull.* 2007;33:1238-46.

41. Byerly M, Thompson A, Carmody T, Bugno R, Erwi T, Kashner M, et al. Validity of electronically monitored medication adherence and conventional adherence measures in schizophrenia. *Psychiatr Serv.* 2007;58:844-7.
42. Piette J, Heisler M, Ganoczy D, McCarthy J, Valeinstein M. Differential medication adherence among patients with schizophrenia and comorbid diabetes and hypertension. *Psychiatr Serv.* 2007;58:207-12.
43. Velligan D, Wang M, Diamond P, Glahn D, Castillo D, Bendle S, et al. Relationships among subjective and objective measures of adherence to oral antipsychotic medications. *Psychiatr Serv.* 2007;58:1187-92.
44. Weissman E, Dellenbaugh C. Impact of splitting risperidone tablets on medication adherence and on clinical outcomes for patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv.* 2007;58:201-6.
45. Hui C, Chen E, Kan C, Yip K, Law C, Chiu C. Anti-psychotics adherence among out-patients with schizophrenia in Hong Kong. *Keio J Med.* 2006;55:9-14.
46. Simon A, Peter M, Hess L, Valterio C. Antipsychotic use in patients with schizophrenia treated in private psychiatry. *Swiss Med Wkly.* 2005;135:109-15.
47. Bachmann S, Bottmer C, Schroder J. Neurological soft signs in first-episode schizophrenia: a follow-up study. *Am J Psychiatry.* 2005;162:2337-43.
48. West J, Wilk J, Olfson M, Rae D, Marcus S, Narrow W, et al. Patterns and Quality of treatment for patients with schizophrenia in routine psychiatric practice. *Psychiatr Serv.* 2005;56:283-91.
49. Gilmer T, Dolder C, Lacro J, Folsom D, Lindamer L, Garcia P, et al. Adherence to treatment with antipsychotic medication and health care costs among medicaid beneficiaries with schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2004;161:692-9.
50. Rittmannsberger H, Pachinger T, Keppelmuller P, Wancata J. Medication adherence among psychotic patients before admission to inpatient treatment. *Psychiatr Serv.* 2004;55:174-9.
51. Swanson J, Swartz M, Elbogen E. Effectiveness of atypical antipsychotic medications in reducing violent behavior among persons with schizophrenia in community-based treatment. *Schizophr Bull.* 2004;30:3-20.
52. Valenstein M, Copeland L, Blow F, McCarthy J, Zeber J, Gillon L, et al. Poor antipsychotic adherence among patients with schizophrenia: medication and patient factors. *Schizophr Bull.* 2004;30:255-64.
53. Knapp M, Mangalore R, Simon J. The global costs of schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2004;30:279-93.
54. Korb F, Yenilmez C, Belaid A, Ghazi M, Omar A, Bitter I. The Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study: baseline clinical and functional characteristics and antipsychotic use patterns in the North Africa and Middle Eastern Region. *S Afr Psychiatry Rev.* 2004;7:27-34.
55. Saylan M, Alptekin K, Akdemir A, Tetik E, Korb F. The Intercontinental Schizophrenia Outpatient Health Outcomes (IC-SOHO) study: baseline clinical and functional characteristics and antipsychotic use patterns in Turkey. *Bull Clin Psychopharmacol.* 2004;14:132-42.
56. Dolder C, Lacro J, Jeste D. Adherence to antipsychotic and nonpsychiatric medications in middle-aged and older patients with psychotic disorders. *Psychosom Med.* 2003;65:156-62.
57. Menzin J, Boulanger L, Friedman M, Mackell J, Lloyd J. Treatment adherence associated with conventional and atypical antipsychotics in a large state Medicaid program. *Psychiatr Serv.* 2003;54:719-23.
58. Velligan D, Lam F, Ereshefsky L, Miller A. Perspectives on medication adherence and atypical antipsychotic medications. *Psychiatr Serv.* 2003;54:665-7.
59. Sohler N, Walkup J, McAlpine D, Boyer C, Olfson M. Antipsychotic dosage at hospital discharge and outcomes among persons with schizophrenia. *Psychiatr Serv.* 2003;54:1258-63.
60. Weiss K, Smith T, Hull J, Piper A, Huppert J. Predictors of risk of nonadherence in outpatients with schizophrenia and other psychotic disorders. *Schizophr Bull.* 2002;28(2):341-9.
61. Sajatovic M, Rosch D, Sivec H, Sultana D, Smith D, Alamir S, et al. Insight into illness and attitudes toward medications among inpatients with schizophrenia. *Psychiatr Serv.* 2002;53:1319-21.
62. Mojtabai R, Lavelle J, Gibson P, Sohler N, Craig T, Carlson G, et al. Gaps in use of antipsychotics after discharge by first-admission patients with schizophrenia, 1989 to 1996. *Psychiatric Serv.* 2002;53:337-9.
63. Dolder C, Lacro J, Dunn L, Jeste D. Antipsychotic medication adherence: is there a difference between typical and atypical agents? *Am J Psychiatry.* 2002;159:103-8.
64. Valenstein M, Copeland L, Blow F, McCarthy J, Zeber J, Gillon L, et al. Pharmacy data identify poorly adherent patients with schizophrenia at increased risk for admission. *Med Care.* 2002;40:630-9.
65. Linden M, Godemann F, Gaebel W, Kopke W, Muller P, Spahn F, et al. A prospective study of factors influencing adherence to a continuous neuroleptic treatment program in schizophrenia patients during 2 years. *Schizophr Bull.* 2001;27:585-96.
66. Svarstad B, Shirerman T, Sweeney J. Using drug claims data to assess the relationship of medication adherence with hospitalization and costs. *Psychiatr Serv.* 2001;52:805-11.
67. García-Cabeza I, Gómez J, Sacristan J, Edgell E, Chavez M. Subjective response to antipsychotic treatment and compliance in schizophrenia. A naturalistic study comparing olanzapine, risperidone and haloperidol (EFESO Study). *BMC Psychiatry.* 2001;1:7-14.
68. Tattan T, Creed F. Negative symptoms of schizophrenia and compliance with medication. *Schizophr Bull.* 2001;27:149-55.
69. Kamali M, Kelly L, Gervin M, Browne S, Larkin C, O'Callaghan E. Insight and comorbid substance misuse and medication compliance among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv.* 2001;52:161-6.
70. Valenstein M, Copeland L, Owen R, Blow F, Visnic S. Adherence assessments and the use of depot antipsychotics in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2001;62:545-51.
71. Ribeiro M, Alves M, Vieira E, Silva P, Lamas C. Fatores associados ao abandono de tratamento em saúde mental em uma unidade de nível secundário do Sistema Municipal de Saúde. *J Bras Psiquiatr.* 2008;57:16-22.
72. Oliveira G, Caiassa W, Cherchiglia M. Saúde mental e a continuidade de cuidado em centros de saúde de Belo Horizonte, MG. *Rev Saude Publica.* 2008;42:307-16.
73. Rosa M, Marcolin M, Elks H. Evaluation of the factors interfering with drug treatment compliance among Brazilian patients with schizophrenia. *Rev Bras Psiquiatr.* 2005;27:178-84.