



Adesão ao tratamento psicofarmacológico

Adherence to psychopharmacological treatment

Adhesión al tratamiento psicofarmacológico

Lucilene Cardoso¹, Sueli Aparecida Frari Galera²

RESUMO

Nesta revisão de literatura procuramos identificar os principais conteúdos relacionados à adesão do doente mental ao tratamento psicofarmacológico: definições, implicações, resultados. Realizamos a revisão bibliográfica nas bases Medline e Pubmed com as palavras chave adesão, medicação antipsicótica e doença mental. Foram selecionados 52 trabalhos. A maioria deles (73 %) buscou identificar fatores que podem influenciar adesão aos tratamentos. Os 27% restantes buscaram avaliar a influência de intervenções profissionais na adesão. Os principais fatores relatados relacionaram-se ao paciente, tipo de medicamento, fatores sociais. Com respeito às intervenções, aquelas que combinaram estratégias educacionais e comportamentais foram mais eficientes.

Descritores: Adesão a diretivas antecipadas; Agentes antipsicóticos; Saúde mental; Avaliação em enfermagem; Enfermagem psiquiátrica

ABSTRACT

To identify the main factors related to psychiatric patients' adherence to psychopharmacological treatment. A database search was conducted in Medline and Pubmed using the following keywords: adherence, antipsychotic medication, and mental illness. Among the retrieved publications, 52 articles were used to conduct the study. The majority of the publications (73 %) aimed to identify factors that may influence the adherence to psychopharmacological treatments. The remainder of the publications (27%) aimed to assess the effectiveness of mental health professional interventions in promoting psychopharmacological adherence. The main factors related to psychopharmacological adherence are inherent to the patient, medication type, and social factors. The most effective interventions used by mental health professionals were those combining educational and behavior change approaches.

Keywords: Adherence; Antipsychotic agents; Mental health; Nursing assessment; psychiatric nursing

RESUMEN

En esta revisión de literatura, procuramos identificar los principales contenidos relacionados a la adhesión del enfermo mental al tratamiento psicofarmacológico: definiciones, implicancias, resultados. Realizamos la revisión bibliográfica en las bases Medline y Pubmed con las palabras claves adhesión, medicación antipsicótica y enfermedad mental. Fueron seleccionados 52 trabajos. La mayoría de ellos (73 %) buscó identificar factores que pueden influir en la adhesión a los tratamientos. Los 27% restantes buscó evaluar la influencia de las intervenciones profesionales en la adhesión. Los principales factores relatados se relacionaron al paciente, tipo de medicamento, factores sociales. Con respecto a las intervenciones, aquellas que combinaron estrategias educativas y de comportamiento fueron más eficientes.

Descriptores: Adhesión a directivas anticipadas; Agentes antipsicóticos; Salud mental; Evaluación en enfermería; Enfermería psiquiátrica

¹ Doutoranda do Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Psiquiátrica da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

² Professora do Departamento de Enfermagem Psiquiátrica e Ciências Humanas da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto- USP - São Paulo (SP), Brasil.

INTRODUÇÃO

A introdução dos neurolépticos no tratamento das doenças mentais que se iniciou no final da década de 50 configurou a chamada Revolução Farmacológica e colaborou para o desenvolvimento de intervenções sociais e psicológicas no tratamento dos doentes mentais⁽¹⁾. Estas intervenções influenciaram ainda as iniciativas de descaracterização do modelo asilar hospitalocêntrico até então destinado aos doentes mentais.

Os pacientes psiquiátricos submetidos ao tratamento com neurolépticos apresentaram uma melhora da sintomatologia, o que permitiu maior interação entre pacientes e profissionais de saúde. Este contexto colaborou também para uma evolução das competências da enfermagem, que vivenciou, a partir desta época, a necessidade de aprimoramentos de sua assistência. Os cursos de pós-graduação, que já existiam desde a década de 40, tiveram aumento e na década de 70 marcaram o avanço da enfermagem psiquiátrica como vanguarda na prática da enfermagem especializada⁽²⁾.

O papel do enfermeiro foi, nesse processo, radicalmente transformado. Progressivamente constituiu-se uma responsabilidade de gestão direta com autonomia operativa, tornando possível uma participação desvinculada da rígida hierarquia institucional⁽³⁾.

O impacto surpreendente do tratamento das doenças mentais com estes medicamentos foi momentâneo. Contrariando as esperanças de benefícios permanentes e estáveis, logo se constatou que as recaídas e conseqüentes internações tornaram-se freqüentes. Após a melhoria da sintomatologia, os pacientes tendiam a tomar seus medicamentos de forma irregular, chegando até mesmo a interromper seu tratamento, demonstrando um comportamento de uso descontínuo dos neurolépticos prescritos⁽⁴⁾.

No curso dos tratamentos psiquiátricos, a não adesão tende a se desenvolver gradualmente em muitos pacientes e suas conseqüências, como o agravamento da sintomatologia, podem não ser notadas de imediato. Em alguns casos, meses poderão se passar, em média de três a sete meses, até começar a surgir, insidiosamente ou repentinamente, a recaída⁽⁵⁾.

A permanência dos sintomas dificulta abordagens terapêuticas psicossociais, interação entre equipe de saúde e paciente, além de prejudicar a reintegração social do paciente. Mesmo considerando que as recaídas podem ser uma fase natural no curso da doença, a não adesão ao tratamento é apontada em vários estudos científicos como fator determinante do agravamento das doenças, estando intimamente ligada às recaídas⁽⁶⁾.

As conseqüências da recaída são diversas: a ruptura psicossocial; desajuste do ambiente familiar; necessidade

de utilização de serviços de emergência, internação ou de maior número de consultas para o controle clínico; aumento do custo financeiro para os serviços públicos e para a própria família⁽⁷⁾. Em determinados casos, em conseqüência das recaídas, o tempo para recuperação torna-se mais longo e a resposta inferior, ao tratamento⁽⁸⁾. Ao investigar os fatores que influenciam a recaída em tratamentos de esquizofrenia a longo prazo, pesquisadores destacaram que 50 % dos pacientes em condições “normais” de tratamento apresentam recaída após um ano do último episódio de crise, e que 15%-20 % desses necessitam de internação. Segundo estes pesquisadores, o termo recaída geralmente refere-se à piora ou retorno, e sintomas positivos seguidos por sintomas negativos, prejudicando o curso da doença. Para eles, a manutenção do tratamento medicamentoso demonstrou-se importante para a prevenção de recaídas⁽¹⁾.

Na prática clínica, esta ocorrência é evidente e as seqüelas do tratamento descontínuo e prolongado com conseqüentes recaídas são, muitas vezes, irreversíveis. O que evidencia a importância da adesão ao tratamento farmacológico na prevenção de recaídas no curso das doenças mentais, bem como na promoção de uma melhor qualidade de vida desta clientela.

OBJETIVO

O objetivo deste estudo foi apresentar o conhecimento atual sobre a adesão do doente mental ao tratamento com antipsicóticos.

MÉTODOS

Esta revisão de literatura foi realizada através de um levantamento na base de dados Medline-Pubmed. Pesquisamos nos artigos publicados entre 1980 e 2004 as palavras-chave: adesão (compliance/ adherence), antipsicóticos (antipsychotics), doença mental (mental illness). Após a seleção dos artigos passamos ao levantamento destes na íntegra, para efetivarmos a leitura, análise e classificação dos trabalhos segundo seus objetivos.

RESULTADOS

Foram selecionados 52 trabalhos, classificados como trabalhos relacionados a fatores que podem influenciar a decisão dos pacientes em aderir ao tratamento e trabalhos relacionados a intervenções no processo de adesão ao tratamento farmacológico. Apresentamos, a seguir, os principais conceitos abordados nestes.

Do conceito de adesão - A adesão foi apresentada como um complexo de fenômenos que envolvem a decisão do paciente de utilizar e seguir a prescrição de

medicamentos e procedimentos nos tratamentos psicofarmacológicos. Diferentes métodos foram utilizados no estudo da adesão, mas não encontramos um consenso sobre os conceitos de adesão, uso irregular e não adesão⁽⁹⁻¹⁰⁾. O termo “compliance” utilizado na língua inglesa possui conotação de uma ação coercitiva, sendo que o doente em tratamento assume uma postura passiva neste contexto. O termo “adherence”, em contra partida, procura ressaltar uma postura mais ativa do doente em seu tratamento, de modo que este seja baseado na cooperação entre os envolvidos. Na língua portuguesa o termo aderência possui conotação de assentimento, consentimento, concordância, adesão⁽¹¹⁾.

Trabalhos relacionados a fatores que podem influenciar a decisão dos pacientes em aderir ao tratamento

O tratamento psicofarmacológico - Inúmeros fatores já foram estudados como possíveis influenciadores do processo de adesão a tratamentos farmacológicos. Há trabalhos que identificaram pelo menos 20 fatores diferentes que poderiam afetar este processo⁽¹¹⁾. Como os parâmetros para estudar a adesão são ainda muito

diferenciados e controversos, entendemos que a busca por fatores de influência pode seguir diversos métodos. No Quadro 1 destacamos os principais fatores abordados nos diferentes trabalhos, de forma que esta variação pode ser melhor apresentada.

Fatores sócio econômicos, culturais e étnicos foram pouco relacionados à adesão aos tratamentos psicofarmacológicos. Alguns trabalhos indicaram também que não há diferença significativa entre a adesão dos indivíduos que utilizaram tratamento com antipsicóticos convencionais e aqueles que utilizaram antipsicóticos atípicos. A exemplo disso, evidenciamos o estudo de pacientes com diagnóstico de esquizofrenia logo após alta hospitalar que acompanhou, semanalmente, estes pacientes por um período de três meses. Nas análises individuais foi encontrada, a princípio, melhor adesão à medicação Olanzapina em relação a Risperidona e aos antipsicóticos convencionais. Porém, essa diferença desapareceu no modelo de análise final, que controlava a frequência da dose. As variáveis gênero, frequência da dose e ocorrência de efeitos adversos foram destacadas como fatores preditores da adesão ao tratamento farmacológico⁽¹²⁾.

A percepção que paciente e seus familiares possuem quanto ao tratamento psicofarmacológico também pode

Quadro 1 - Fatores que podem influenciar a adesão aos tratamentos, segundo alguns autores

Fatores relacionados	Classificados como	Referências
Ao paciente	Características pessoais; fatores demográficos.	Rosina R, Crisp J, Steinbeck K. ⁽²³⁾ ; Forman L. ⁽²⁴⁾ ; Sellwood W, Tarrier N. ⁽²⁵⁾ ; Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD. ⁽²⁶⁾
	Uso/abuso de drogas.	Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. ⁽¹⁷⁾
	Características psicopatológicas.	Magura S, Laudet AB, Mahmood D, Rosenblum A, Knight E. ⁽²⁷⁾ ; Keck PE Jr, McElroy SL, Strakowski SM, Stanton SP, Kizer DL, Balistreri TM, et al. ⁽²⁰⁾ ; Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. ⁽¹⁷⁾
	Insight.	Droulout T, Liraud F, Verdoux H. ⁽¹⁹⁾ ; Freudenreich O, Cather C, Evins AE, Henderson DC, Goff DC. ⁽²⁸⁾ ; Marder SR. ⁽²⁹⁾ ; Gray R, Wykes T, Gournay K. ⁽³⁰⁾ ; Kampman O, Lehtinen K. ⁽³¹⁾ ; Trauer T, Sacks T. ⁽³²⁾ ;
À medicação	Ocorrência de reações adversas.	Diaz E, Neuse E, Sullivan MC, Pesarali HR, Woods SW. ⁽¹²⁾ ; Ashcroft DM, Frischer M, Lockett J, Chapman SR. Ashcroft ⁽³³⁾ ; Forman L. ⁽²⁴⁾ ; Gray R, Wykes T, Gournay K. ⁽³⁰⁾ ; Blondiaux I, Alagille M, Ginested D. ⁽¹⁵⁾ ; Lamela CA. ⁽³⁴⁾ ; Mortimer A, Williams P, Meddis D. ⁽³⁵⁾
	Complexidade do regime terapêutico;	Diaz E, Neuse E, Sullivan MC, Pesarali HR, Woods SW. ⁽¹²⁾ ; Valenstein M, Blow FC, Copeland LA, McCarthy JF, Zeber JE, Gillon L, et al. ⁽³⁶⁾ ; Vaughan K, McConaghy N, Wolf C, Myhr C, Black T. ⁽³⁷⁾ ; Keck PE Jr, McElroy SL, Strakowski SM, Stanton SP, Kizer DL, Balistreri TM, et al. ⁽²⁰⁾ ; Blondiaux I, Alagille M, Ginested D. ⁽¹⁵⁾ ; Dolder CR, Lacro JP, Dunn LB, Jeste DV. ⁽³⁸⁾
	Relação de custo- benefício (tratamento/doença).	
À fatores externos	Suporte familiar.	Rosina R, Crisp J, Steinbeck K. ⁽²³⁾ ; Bordenave GC, Giraud BE, De Beauchamp I, Bougerol T, Calop J; et al. ⁽¹⁴⁾ ; Blondiaux I, Alagille M, Ginested D. ⁽¹⁵⁾ ; Corrigan PW, Liberman RP, Engel JD. ⁽³⁹⁾
	Aliança terapêutica.	Forman L. ⁽²⁴⁾ ; Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. ⁽¹⁷⁾ ; Marder SR. ⁽²⁹⁾ ; Blondiaux I, Alagille M, Ginested D. ⁽¹⁵⁾
	Apoio social (atendimento multiprofissional em unidades de saúde ambulatoriais, intervenções terapêuticas).	Magura S, Laudet AB, Mahmood D, Rosenblum A, Knight E. ⁽²⁷⁾ ; Centorriño F, Hernan MA, Drago-Ferrante G, Rendall M, Apicella A, Langar G, Baldessarini RJ. ⁽⁴⁰⁾ ; Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. ⁽¹⁷⁾ ; Kelly GR, Scott JE, Mamon J. ⁽⁴¹⁾ ; Love RC. ⁽⁴¹⁾
	Papéis e responsabilidade dos sujeitos envolvidos no processo de tratamento e manutenção.	Magura S, Laudet AB, Mahmood D, Rosenblum A, Knight E. ⁽²⁷⁾ ; Playle JF, Keeley P. ⁽⁹⁾ ; Ferreri M, Rouillon F, Nuss P, Bazin N, Farah S, Djaballah K, Gerard D. ⁽⁴³⁾

influenciar a adesão. Afirmado que a adesão a prescrição é um dos melhores caminhos para o controle dos sintomas psicóticos e remissão de recaídas, este trabalho utilizou Modelo de Opinião da Saúde (Health Belief Model) e avaliou a percepção dos pacientes quanto aos benefícios do tratamento e os riscos da doença (sintomatologia) versus os custos do tratamento (efeitos adversos). A conclusão foi que 40% dos pacientes tratados com neurolépticos convencionais param de tomar a medicação prescrita no primeiro ano de tratamento e 75% param de tomar esta medicação dentro de dois anos. Muitas vezes, os custos relacionados ao tratamento (efeitos adversos/complexidade do esquema terapêutico) são considerados pelos pacientes como maiores do que ter que conviver com os custos da doença (sintomas), o que pode ocasionar baixas taxas de adesão. Apesar da ocorrência dos efeitos adversos ter sido destacada como fator de influência sobre a adesão, o autor acredita que outros fatores também podem influenciar a decisão dos pacientes em fazer o uso correto e contínuo dos medicamentos prescritos⁽¹³⁾.

Suporte social e familiar - Utilizando também o Modelo de Opinião da Saúde (Health Belief Model) outro estudo verificou que a opinião negativa de familiares e amigos dos pacientes em relação ao tratamento com antipsicóticos é um fator relacionado a baixa adesão⁽¹⁴⁾. Neste contexto, a complexidade do esquema terapêutico, apresentação da droga, duração do tratamento, efeitos adversos (notadamente a acatisia), ambiente social/familiar e aliança terapêutica serviço/paciente foram indicados como outros fatores importantes para a adesão^(1, 15-18).

Sintomas patológicos e déficits psicológicos - Para analisar a relação entre nível de insight e adesão à medicação, outros pesquisadores utilizaram várias escalas em pacientes hospitalizados que possuíam algum tipo de psicose. Foram utilizadas a “Scale to Assess Unawareness of Mental Disorder (SUMD)” para medir o nível insight, “Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)” para medir e avaliar os sintomas positivos da psicose, “Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)” para medir e avaliar os sintomas negativos da psicose, “Drug Attitude Inventory (DAI)” como inventário da atitude quanto a medicação e “Escala de depressão de Calgary” para medir a depressão. A conclusão foi que a adesão à medicação está associada ao nível de insight, independentemente de outras características demográficas e clínicas dos pacientes, porém indicaram a necessidade da realização de estudos em perspectiva para melhor avaliar este fator. Fatores menos significativos relacionados à adesão foram aceitação da doença e motivação⁽¹⁹⁾.

Já, no estudo que investigou fatores de adesão em pacientes hospitalizados com diagnóstico de mania, a severidade dos sintomas psiquiátricos patológicos e a

diminuição de insight foram os fatores associados a não adesão⁽²⁰⁾. Para realização, os pesquisadores utilizaram uma entrevista clínica estruturada para DSM-III-R para estabelecer o diagnóstico e a comorbidade, a “Escala de Avaliação de Nova Mania” para avaliar a severidade dos sintomas e a “Escala de Avaliação de Hamilton” para avaliar a depressão. A adesão foi investigada através de medições das concentrações plasmáticas dos estabilizadores de humor nos pacientes e de um questionário clínico-administrativo aplicado aos pacientes e à equipe de saúde do serviço.

Trabalhos relacionados à intervenções no processo de adesão ao tratamento farmacológico

Encontramos alguns trabalhos de revisão de literatura acerca de intervenções psicossociais relacionadas à adesão de pacientes psiquiátricos à medicação. Em uma dessas revisões que selecionou nas bases de dados Medline e PsychLIT publicações entre 1980 e 2000, 33% dos trabalhos apresentaram resultados positivos significativos frente às intervenções realizadas. Segundo essa revisão, apesar dos programas de terapia familiar e de psicoeducação serem comuns na prática clínica, eles demonstraram baixa eficácia nos relatos coletados. As intervenções mais eficazes basearam-se em técnicas de resolução de problemas e motivacionais, representadas por 55% de eficácia nas intervenções voltadas à resolução de problemas contra 26% de eficácia naquelas baseadas apenas no tratamento. A conclusão foi que intervenções psicoeducacionais isoladas de intervenções comportamentais e de suporte comunitário representam menor eficácia na melhora da adesão dos pacientes com esquizofrenia aos tratamentos propostos⁽¹⁰⁾.

Concordando com esta conclusão, outra revisão de literatura identificou 23 intervenções diferentes em 21 estudos selecionados. Segundo esses autores, intervenções puramente educacionais indicaram pouca melhora na adesão dos pacientes aos medicamentos antipsicóticos. Por outro lado, aquelas que empregavam combinações entre estratégias educacionais e comportamentais foram efetivas em 8 de 12 estudos (66 %), resultando ainda em ganhos secundários como redução de recaídas e hospitalizações, melhora na psicopatologia e função social, ganhos na melhora do conhecimento da droga utilizada e melhora do insight. Os pesquisadores afirmaram por fim que intervenções significativamente capazes de melhorar a adesão de pessoas com esquizofrenia à medicação prescrita representam benefícios para maximização dos resultados do tratamento com os antipsicóticos⁽²¹⁾.

A não adesão foi apontada como principal fator contribuinte para a falha terapêutica no experimento que durou 4 anos e teve como população estudada um total

de 418 pessoas. Cada participante foi seguido por um período de seis meses, sendo que duas intervenções foram realizadas em dois grupos. A primeira intervenção visou a inclusão dos familiares/responsáveis como agentes ativos no processo de cuidado pós-alta hospitalar. A segunda intervenção consistiu em treinar os pacientes a se tornarem consumidores eficazes do cuidado em saúde. Os pesquisadores concluíram que as duas intervenções melhoraram significativamente a adesão à medicação prescrita e que, mesmo breves, as intervenções podem melhorar o comportamento dos pacientes e familiares quanto à medicação e sua qualidade de vida⁽²²⁾.

CONCLUSÃO

A ocorrência de efeitos adversos e o espectro de ação terapêutica de cada medicamento proposto apareceram como fatores relevantes no processo de adesão. Intervenções que visam monitorar a ocorrência destes efeitos adversos podem ser importantes para a identificação precoce de possíveis dificuldades que pacientes e cuidadores possam enfrentar ao longo do tratamento farmacológico. O conhecimento profissional desta clientela pode facilitar a visão de condutas a serem tomadas no intuito de suprir necessidades, além de posicionar a equipe de saúde como fonte de apoio e suporte na prevenção de recaídas. O ponto chave desta questão passa a ser o desenvolvimento de intervenções combinadas para a obtenção de maiores taxas de adesão e melhor suporte assistencial para os tratamentos de transtornos psiquiátricos. Concomitantemente, o desenvolvimento de novos medicamentos requer maior competência e habilidade por parte dos profissionais, em monitorar os tratamentos e minimizar riscos relacionados. Sendo assim, a reflexão nos remete a um pensamento mais ético, no qual conhecer e respeitar a individualidade e livre arbítrio devem ser parâmetros estabelecidos e seguidos, na orientação e manutenção do tratamento.

A adesão faz parte de um contexto mutante e é apontada como fator de influência na evolução das doenças crônicas. Por esta razão, acreditamos que este é um fenômeno que precisa ser atenciosamente conhecido e explorado pelos profissionais de saúde. Como enfermeiras, acreditamos que importantes colaborações aos saberes relacionados à enfermagem psiquiátrica e à promoção da saúde podem ocorrer, com o desenvolvimento de pesquisas nesta área.

REFERÊNCIAS

1. Graeff FG, Guimarães FS. Fundamentos de psicofarmacologia. 4a ed. São Paulo: Editora Atheneu; 1999.
2. Stuart GW, Laraia MT. Enfermagem psiquiátrica: princípios e prática. 6ª ed. Porto Alegre(RS): Editora Artmed; 2001.
3. Barros S, Silva ALA, Lopérgolo ACD, Pitta AMF. Tentativas inovadoras na prática de ensino e assistência na área de saúde mental – I. Rev Esc Enfermagem USP. 1999;33(2):192-9.
4. Bechelli LPC. Neurolépticos: efeitos terapêuticos e colaterais em doentes de esquizofrenia - impacto nos serviços de saúde mental. J Bras Psiquiatr 1986;35(1):3-9.
5. Kane JM, Lieberman JA. Maintenance pharmacotherapy in schizophrenia. In: Meltzer HY, editors. Psychopharmacology: the third generation of progress. New York: Raven Press; 1987. p.1103-9.
6. Weiden PJ, Dixon L, Frances A, Applbaum P, Hass G, Rapkin B. Neuroleptic noncompliance in schizophrenia. In: Tamminga CA, Shulz SC, editors. Advances in neuropsychiatry and psychopharmacology. New York: Raven Press; 1991.p.285-96.
7. Glazer WM, Kane JM. Depot neuroleptic therapy: an underutilized treatment option. J Clin Psychiatry. 1992;53(12): 426-33.
8. Bechelli LPC. Antipsicóticos de ação prolongada no tratamento de manutenção da esquizofrenia: Parte I. Fundamentos do seu desenvolvimento, benefícios e nível de aceitação em diferentes países e culturas. Rev Latinoam Enfermagem. 2003;11(3):341-9.
9. Playle JF, Keeley P. Noncompliance and professional power. J Adv Nurs 1998;27(2):304-11.
10. Zygmunt A, Olfson M, Boyer CA, Mechanic D. Interventions to improve medication adherence in schizophrenia. Am J Psychiatry. 2002;159(10):1653-64.
11. Rosa MA. Avaliação dos fatores de aderência ao tratamento medicamentoso em pacientes esquizofrênicos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1998.
12. Diaz E, Neuse E, Sullivan MC, Pesrsali HR, Woods SW. Adherence to conventional and atypical antipsychotics after hospital discharge. J Clin Psychiatry. 2004; 65(3):345-60.
13. Perkins DO. Adherence to antipsychotic medications. J Clin Psychiatry. 1999;60 Suppl 21:25-30.
14. Bordenave GC, Giraud BE, De Beauchamp I, Bougerol T, Calop J; et al. [Why psychotic patients are not drug compliant?] Encephale. 2003;29 (3 Pt 1):213-22. French.
15. Blondiaux I, Alagille M, Ginested D. [Adherence to neuroleptic treatment of schizophrenic patients.] Encephale. 1988;14(6):431-8. French.
16. Bebbington PE. The content and context of compliance. Int Clin Psychopharmacol. 1995; 9 Suppl 5:41-50.
17. Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, Leckband SG, Jeste DV. Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. J Clin Psychiatry. 2002; 63(10):892-909.
18. Ayuso-Gutierrez JL, del Rio Vega JM. Factors influencing in relapse in the long-term course of schizophrenia. Schizophr Res. 1997; 28 (2-3):199-206.
19. Droulout T, Liraud F, Verdoux H. [Relationships between insight and medication adherence in subjects with psychosis]. Encephale. 2003; 29(5):430-7. French.
20. Keck PE Jr, McElroy SL, Strakowski SM, Stanton SP, Kizer DL, Balistreri TM, et al. Factors associated with pharmacologic noncompliance in patients with mania. J Clin Psychiatry. 1996;57(7):292-7.
21. Dolder CR, Lacro JP, Leckband S, Jeste DV. Interventions to improve antipsychotic medication adherence: review of

- recent literature. *J Clin Psychopharmacol*. 2003;23(4):389-99.
22. Seltzer A, Roncari I, Garfinkel P. Effect of patient education on medication compliance. *Can J Psychiatry*. 1980;25(8):638-45.
 23. Rosina R, Crisp J, Steinbeck K. Treatment adherence of youth and young adults with and without a chronic illness. *Nurs Health Sci*. 2003;5(2):139-47.
 24. Forman L. Medication: reasons and interventions for noncompliance. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv*. 1993;31(10):23-5.
 25. Sellwood W, Tarrrier N. Demographic factors associated with extreme non-compliance in schizophrenia. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 1994;29(4):172-7.
 26. Weiden PJ, Mackell JA, McDonnell DD. Obesity as a risk factor for antipsychotic noncompliance. *Schizophr Res*. 2004;66(1):51-7.
 27. Magura S, Laudet AB, Mahmood D, Rosenblum A, Knight E. Adherence to medication regimens and participation in dual-focus self-help groups. *Psychiatr Serv*. 2002;53(3):310-6.
 28. Freudenreich O, Cather C, Evins AE, Henderson DC, Goff DC. Attitudes of schizophrenia outpatients toward psychiatric medications: relationship to clinical variables and insight. *J Clin Psychiatry*. 2004;5(10):1372-6.
 29. Marder SR. Facilitating compliance with antipsychotic medication. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 3:21-5.
 30. Gray R, Wykes T, Gournay K. From compliance to concordance: a review of the literature on interventions to enhance compliance with antipsychotic medication. *J Psychiatr Ment Health Nurs*. 2002;9(3):277-84.
 31. Kampman O, Lehtinen K. Compliance in psychoses. *Acta Psychiatr Scand*. 1999;100(3):167-75.
 32. Trauer T, Sacks T. The relationship between insight and medication adherence in severely mentally ill clients treated in the community. *Acta Psychiatr Scand*. 2000;102(3):211-6.
 33. Ashcroft DM, Frischer M, Lockett J, Chapman SR. Variations in prescribing atypical antipsychotic drugs in primary care: cross-sectional study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2002;11(4):285-9.
 34. Lamela CA. [Which collateral effects influence in the adherence with antipsychotic medication?] *Vertex*. 2002;13 Suppl 1:31-9. Spanish.
 35. Mortimer A, Williams P, Meddis D. Impact of side-effects of atypical antipsychotics on non-compliance, relapse and cost. *J Int Med Res*. 2003;31(3):188-96.
 36. Valenstein M, Blow FC, Copeland LA, McCarthy JF, Zeber JE, Gillon L, et al. Poor antipsychotic adherence among patients with schizophrenia: medication and patient factors. *Schizophr Bull*. 2004;30(2):255-64.
 37. Vaughan K, McConaghy N, Wolf C, Myhr C, Black T. Community treatment orders: relationship to clinical care, medication compliance, behavioural disturbance and readmission. *Aust N Z J Psychiatry*. 2000;34(5):801-8.
 38. Dolder CR, Lacro JP, Dunn LB, Jeste DV. Antipsychotic medication adherence: is there a difference between typical and atypical agents [erratum in: *Am J Psychiatry* 2002;159(3):514.]? *Am J Psychiatry* 2002;159(1):103-8.
 39. Corrigan PW, Liberman RP, Engel JD. From noncompliance to collaboration in the treatment of schizophrenia. *Hosp Community Psychiatry*. 1990;41(11):1203-11.
 40. Centorrino F, Hernan MA, Drago-Ferrante G, Rendall M, Apicella A, Langar G, Baldessarini RJ. Factors associated with noncompliance with psychiatric outpatient visits. *Psychiatr Serv*. 2001;52(3):378-80.
 41. Kelly GR, Scott JE, Mamon J. Medication compliance and health education among outpatients with chronic mental disorders [erratum in: *Med Care* 1991;29(9):889. *Med Care*. 1990;28(12):1181-97.
 42. Love RC. Strategies for increasing treatment compliance: the role of long-acting antipsychotics. *Am J Health Syst Pharm*. 2002;59(22 Suppl 8):S10-5.
 43. Ferreri M, Rouillon F, Nuss P, Bazin N, Farah S, Djaballah K, Gerard D. [What information do patients with schizophrenia have about their illness and treatment?] *Encephale*. 2000;26(5):30-8. French.