

## ANTIPSIKÓTICOS DE AÇÃO PROLONGADA NO TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO DA ESQUIZOFRENIA. PARTE II. O MANEJO DO MEDICAMENTO, INTEGRAÇÃO DA EQUIPE MULTIDISCIPLINAR E PERSPECTIVAS COM A FORMULAÇÃO DE ANTIPSIKÓTICOS DE NOVA GERAÇÃO DE AÇÃO PROLONGADA

Luiz Paulo de C. Bechelli<sup>1</sup>

Bechelli LPC. Antipsicóticos de ação prolongada no tratamento de manutenção da esquizofrenia. Parte II. O manejo do medicamento, integração da equipe multidisciplinar e perspectivas com a formulação de antipsicóticos de nova geração de ação prolongada. Rev Latino-am Enfermagem 2003 julho-agosto; 11(4):507-15.

*Nesta segunda parte é abordado, entre os diversos tópicos, a indicação e o início do tratamento, a variação individual da dose e do intervalo entre as administrações, a frequência das consultas e estratégias na recaída na vigência do tratamento. Considerando-se que a baixa adesão ao tratamento é um dos fatores principais associados à ocorrência de exacerbação da sintomatologia, que os agentes de nova geração, mesmo com menor frequência de efeitos colaterais extrapiramidais e melhor tolerabilidade de forma geral, não modificaram esta condição em relação aos convencionais e tendo-se em conta a superioridade dos depot em relação aos compostos convencionais administrados v.o., a formulação de medicamentos de nova geração com ação prolongada certamente poderá favorecer a adesão, a regularidade ao tratamento e a prevenção de recaída em pacientes com esquizofrenia. Ao lado destas observações, é de grande importância a participação da família no tratamento, bem como a atitude e a integração da equipe na execução das diversas tarefas.*

**DESCRITORES:** antipsicótico; antipsicótico de ação prolongada; antipsicótico depot; esquizofrenia

## LONG-ACTING ANTIPSYCHOTICS IN THE MAINTENANCE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA. PART II. THE MANAGEMENT OF MEDICATION, INTEGRATION OF THE MULTIPROFESSIONAL TEAM AND PERSPECTIVES FROM THE FORMULATION OF NEW GENERATION OF LONG-ACTING ANTIPSYCHOTICS

*Among various topics, this second part addresses indication and beginning of treatment, dose inter-individual variability and interval between injections, appointment frequency and special strategies during treatment relapse. Considering that poor adherence to antipsychotic treatment is a major factor in schizophrenic relapse, that the new generation of antipsychotic drugs, despite lower incidence of extrapyramidal side effects and better overall tolerability, did not change this condition in relation to conventional drugs and in view of the superiority of depot antipsychotics in comparison with conventional ones administered orally, the long-acting formulation of new generation antipsychotics can certainly improve the adherence and regularity of the medication regimen and decrease relapse rates in patients with schizophrenia. Furthermore, family participation in treatment is of great importance, as well as the attitude and integration of the medical team in realizing different tasks.*

**DESCRIPTORS:** antipsychotic; long-acting antipsychotic; depot antipsychotic; schizophrenia

## ANTIPSIKÓTICOS DE ACCIÓN PROLONGADA EN EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA. PARTE II. EL MANEJO DEL MEDICAMENTO, INTEGRACIÓN DEL EQUIPO MULTIDISCIPLINARIO Y PERSPECTIVAS CON LA FORMULACIÓN DE ANTIPSIKÓTICOS DE NUEVA GENERACIÓN DE ACCIÓN PROLONGADA

*En esta segunda parte se tratan, entre los diversos tópicos, la indicación y el inicio del tratamiento, la variación individual en la dosis y el intervalo entre las administraciones, la frecuencia de las consultas y estrategias en la recaída durante la vigencia del tratamiento. Considerándose que la baja adherencia al tratamiento es uno de los principales factores en la manifestación de la exacerbação de la sintomatología, que los agentes de nueva generación, a pesar del mejor perfil de efectos colaterales, no modificaron esta condición en relación con los convencionales y en vista de la superioridad de los "depot" en cuenta a los compuestos convencionales administrados oralmente, la formulación de medicamentos de nueva generación con acción prolongada podría favorecer mucho la adherencia, la regularidad en el tratamiento y la prevención de la recaída. Al lado de estas observaciones, la participación de la familia en el tratamiento, la actitud y la integración del equipo en la realización de las diversas tareas son muy importantes.*

**DESCRIPTORES:** antipsicótico; antipsicótico de acción prolongada; antipsicótico depot; esquizofrenia

<sup>1</sup> Psiquiatra, consultório particular, Ribeirão Preto (SP), Assistente Estrangeiro, Université Claude Bernard, Lyon, França, e-mail: bechelli@netsite.com.br

## INDICAÇÃO E INÍCIO DO TRATAMENTO

Quando pacientes com esquizofrenia consentem tomar a medicação, seja por via oral ou intramuscular, não se observa diferença quanto à eficácia terapêutica entre antipsicóticos de ação curta e prolongada<sup>(1-2)</sup>. A escolha de uma destas duas formulações no tratamento de manutenção dependerá estritamente da preferência e conveniência tanto do médico quanto do paciente. Entretanto, quando é baixa a adesão à medicação *v.o.*, recomenda-se a mudança para antipsicótico de ação prolongada *i.m.*<sup>(3)</sup>, alternativa mais segura para manter a estabilidade clínica e prevenir a recaída.

Na Tabela 1 são apresentados os antipsicóticos, convencionais e de nova geração, de ação prolongada. Destes, estão disponíveis em nosso meio: enantato de flufenazina (anatsol depot), decanoato de haloperidol (haldol decanoato), decanoato de zuclopentixol (clopixol depot), palmitato de pipotiazina (pipartil L4) e penfluridol (semap). Brevemente, poder-se-á contar com a risperidona (Risperdal *Consta*)<sup>(4)</sup>. Todos são administrados por via intramuscular, exceto o penfluridol, cuja administração é oral.

Tabela 1 – Antipsicóticos convencionais e de nova geração de ação prolongada

| Antipsicóticos de Ação Prolongada | Via de Administração | Intervalo das Administrações |
|-----------------------------------|----------------------|------------------------------|
| <b>Convencionais</b>              |                      |                              |
| • Bromperidol (decanoato)         | IM                   | 4 semanas                    |
| • Clopentixol (decanoato)         | IM                   | 3 a 4 semanas                |
| • Flufenazina (decanoato)         | IM                   | 2 a 3 semanas                |
| • Flufenazina (enantato)          | IM                   | 2 semanas                    |
| • Fluspirilene                    | IM                   | 1 semana                     |
| • Haloperidol (decanoato)         | IM                   | 4 semanas                    |
| • Penfluridol                     | ORAL                 | 1 semana                     |
| • Perfenazina (decanoato)         | IM                   | 3 a 4 semanas                |
| • Perfenazina (enantato)          | IM                   | 2 semanas                    |
| • Pipotiazina (palmitato)         | IM                   | 4 semanas                    |
| • Pipotiazina (undecilinato)      | IM                   | 2 semanas                    |
| • Zuclopentixol (decanoato)       | IM                   | 2 a 4 semanas                |
| <b>De Nova Geração</b>            |                      |                              |
| • Risperidona                     | IM                   | 2 semanas                    |

Ao iniciar o tratamento, o mais adequado é que os pacientes estejam controlados clinicamente com a medicação de ação curta, uma vez que o tempo para ser alcançado o nível plasmático estável é mais longo com os antipsicóticos de ação prolongada: quatro a seis semanas para o enantato de flufenazina, seis semanas para a risperidona de ação prolongada (AP) e dois a quatro meses para o decanoato de haloperidol e palmitato de pipotiazina. Pode-se escolher o antipsicótico de ação prolongada que se considera mais apropriado, independentemente

daquele de ação curta que vinha sendo utilizado. Um outro aspecto favorável é que há necessidade de se realizar *wash-out* ou intervalo sem medicamento ao fazer a substituição. Geralmente, por ocasião das primeiras aplicações, recomendamos administrar doses baixas, com ajuste gradual, para a melhor adaptação e definição da posologia quanto à eficácia e tolerabilidade. Enquanto esta estratégia está sendo empregada, pode ser apropriado, de acordo com a necessidade, a administração suplementar e temporária do antipsicótico de ação curta por via oral<sup>(1,5)</sup>, que será gradualmente reduzido em etapa posterior. Este procedimento visa manter a estabilidade e assegurar o resultado almejado.

Diversas fórmulas de conversão de dose foram propostas para passar de antipsicótico de ação curta para o de ação prolongada. Entretanto, não foram desenvolvidos estudos para estabelecer a relativa equivalência e, desta forma, este procedimento exige cuidado<sup>(6)</sup>. Na verdade, essas recomendações são não somente contraditórias como também de validade questionável<sup>(7)</sup>. Ao empregar essas fórmulas, muitas vezes, o paciente acaba recebendo dose mais elevada do que a necessária, com risco de reações adversas. Nós mesmos tivemos experiência desagradável, quando na condução de um estudo piloto, aplicamos o fator de conversão de haloperidol via oral para decanoato de haloperidol. A incidência de reações extrapiramidais foi elevada e com intensa gravidade<sup>(8)</sup>.

## SUBSTITUIÇÃO DE OUTROS ANTIPSICÓTIOS PELA RISPERIDONA DE AÇÃO PROLONGADA

É possível a substituição de qualquer antipsicótico pela risperidona AP. A primeira diretriz a ser considerada é evitar a polifarmácia. Associações medicamentosas devem obedecer critérios precisos de indicação. Se o paciente nunca fez uso de risperidona, é necessário verificar se não apresenta hipersensibilidade a esta substância, administrando-a em dose baixa *v.o.* durante dois a três dias para, a seguir, iniciar o tratamento com a formulação de ação prolongada. Não havendo impedimento, a dose recomendada para a primeira injeção é de 25 mg. Concomitantemente, é necessária a manutenção, durante pelo menos três semanas, do antipsicótico de ação curta

que estava sendo até então administrado. Este período corresponde ao tempo para que a risperidona encapsulada em microesferas biodegradáveis seja gradualmente liberada (estágio *difusão da droga*) e progressivamente alcançado o nível terapêutico entre a quarta e sexta semana. A partir desse momento, é possível a redução gradativa e, finalmente, a retirada do antipsicótico de ação curta que assegurava a estabilidade clínica, levando-se em conta suas características farmacológicas. A seqüência das aplicações *i.m.* de risperidona AP a cada quinze dias, associada ao processo de liberação gradual, garante concentração plasmática terapêutica estável no decorrer do tratamento. Havendo necessidade de ajuste da dose de risperidona AP 25 mg para 37,5 mg, recomenda-se que seja efetuado após quatro semanas da primeira aplicação. É possível que se deseje mais uma vez aumentar de 37,5 mg para 50 mg, e o mesmo intervalo de tempo deverá ser novamente obedecido, tomando por base a data do último ajuste. No transcorrer das aplicações, dose suplementar oral pode auxiliar o controle clínico até que se defina a melhor dose.

Em geral, a risperidona AP não requer o emprego concomitante de anticolinérgico. Caso o paciente esteja em uso regular deste tipo de medicação para controle de efeitos colaterais induzidos pelo antipsicótico anterior, é prudente sua manutenção até que a monoterapia com a risperidona AP tenha sido implementada. Somente a partir desta condição é que se deve iniciar a sua retirada, de forma gradual e com avaliação cuidadosa e freqüente das condições do paciente. Mas, se a substituição for a partir de um antipsicótico convencional *depot* associado a anticolinérgico, este deverá ser mantido durante aproximadamente dois a quatro meses. Esse cuidado se deve ao lento declínio do nível plasmático e possibilidade de ocorrência de efeitos adversos do medicamento *depot* que estava sendo aplicado.

A risperidona AP foi estudada em pacientes com idade a partir de 18 anos, inclusive em idosos, e apresenta perfil de efeitos colaterais similar à formulação oral.

Convém destacar que, enquanto os antipsicóticos denominados *depot* podem formar um depósito armazenando a substância esterificada e persistir nos tecidos adiposos por considerável período de tempo – seis meses ou até mais –, tal efeito é pouco provável de ser observado com a risperidona AP, devido à formulação em microesferas biodegradáveis, perfil de eliminação e características farmacocinéticas.

## VARIAÇÃO INDIVIDUAL DA DOSE E DO INTERVALO ENTRE AS ADMINISTRAÇÕES

A resposta ao medicamento e tratamento como um todo pode variar de um paciente para outro. A decisão sobre a melhor *dose* para determinado doente deve ser baseada em vários fatores individuais e extraterapêuticos. Dentre eles, a natureza e gravidade dos episódios anteriores, o grau de consciência e resposta aos sinais prodromáticos de recaída, a vulnerabilidade aos efeitos adversos e o nível de estresse no ambiente e de apoio<sup>(4)</sup>. Nos últimos anos, tem sido também estudada a influência do polimorfismo das enzimas do citocromo P-450 no metabolismo e eliminação dos medicamentos, interferindo na eficácia e ocorrência de efeitos colaterais. As investigações farmacogenéticas procuram esclarecer as características individuais que estariam associadas à resposta ao tratamento<sup>(9-11)</sup>. Concomitantemente, é preciso ainda ter em mente a complexidade e heterogeneidade da esquizofrenia. Todos estes dados contribuem para a compreensão e ajuste adequado do tratamento para cada paciente. Isto, porém, não invalida o desenvolvimento de um padrão de conduta.

Seguindo o mesmo princípio adotado com os antipsicóticos de ação curta, a dose dos agentes de ação prolongada deve ser ajustada com flexibilidade, de acordo com o estado mental, sensibilidade e tolerabilidade de cada doente. Uma vez estabelecida a possível *dose eficaz* no decurso de alguns meses e constatando que o paciente não esteja apresentando efeitos colaterais intoleráveis, não se justifica a sua redução em etapa posterior. Há autores que recomendam a estratégia de *dose mínima eficaz*. Porém, na realidade, é difícil identificá-la sem correr risco de agravamento ou recorrência dos sintomas psicóticos<sup>(12-14)</sup>, uma vez que, para atingí-la, esbarra-se na dose insuficiente. Neste procedimento é necessário levar em conta algumas variáveis, por exemplo, freqüência de recaídas e grau de resposta aos tratamentos anteriores. Não é indicado a pacientes com episódios múltiplos e freqüentes ou com melhora parcial. Pode ser adotado em casos selecionados, cujos antecedentes sejam favoráveis ou naqueles com muitos efeitos adversos, mas somente depois de ter sido alcançada estabilidade clínica satisfatória. Durante esta fase são necessárias prudência e vigilância estreita e contínua. Dentro deste contexto, a dose eficaz corresponde à *dose de segurança* e a mínima eficaz, à *dose de risco*.

A dose da risperidona AP não deve ser aumentada com frequência maior do que uma vez a cada quatro semanas. Isto se deve ao fato de que o estado de equilíbrio é alcançado em seis semanas. Neste sentido, é aconselhável que se aguarde entre quatro e seis semanas para analisar a necessidade do ajuste da dose. De qualquer maneira, não se pode deixar de considerar a singularidade de cada paciente para a conduta específica necessária.

O intervalo entre as aplicações deve seguir as recomendações estabelecidas para cada um dos antipsicóticos de ação prolongada. Entretanto, com a mesma flexibilidade adotada com a dose, o intervalo deverá ser ajustado para cada doente. Poderá sofrer pequena variação para mais ou para menos. Por exemplo, para o decanoato de haloperidol e palmitato de pipotiazina, que em princípio devem ser aplicados a cada 30 dias, o intervalo poderá variar de três a cinco semanas.

Na tentativa de examinar a possibilidade de aumentar ainda mais o tempo entre as aplicações foi realizado estudo duplo-cego durante 54 semanas, comparando o resultado de dois esquemas de administração de decanoato de flufenazina. Em um deles, adotou-se a recomendação convencional da aplicação *i.m.* de duas em duas semanas e, no outro, de seis em seis semanas. Os pacientes encontravam-se estabilizados e seguiam tratamento ambulatorial. Não foram observadas diferenças quanto à eficácia, recaídas e efeitos adversos nos dois grupos<sup>(15)</sup>. É de se questionar os riscos e benefícios desta proposta com intervalo das aplicações muito além do convencional. Consideramos que as possíveis vantagens (redução da exposição ao medicamento e facilidade de administração por aumentar o intervalo das aplicações) são muito restritas diante da gravidade da doença e do objetivo principal: prevenção de recaída e de deterioração mental. Além disto, deve-se evitar tal procedimento em pacientes de alto risco, ou seja, com história de recaída abrupta e de difícil controle. Os dados desta experiência não devem ser generalizados para a prática clínica. Outros estudos, com tempo de acompanhamento mais prolongado, de pelo menos dois anos, serão ainda necessários. Tomando por base os resultados de três investigações, comparando o emprego de doses baixas e convencionais<sup>(12-14)</sup>, pouca diferença foi observada quanto à taxa de exacerbação da sintomatologia após um ano de seguimento. Ao término do segundo ano, entretanto, a superioridade das doses

convencionais tornou-se evidente. Parece haver aumento do risco de recaída com dose reduzida no decorrer do tempo<sup>(5)</sup>. Possivelmente, o mesmo pode suceder aumentando-se o intervalo das aplicações.

De forma geral, as investigações clínicas têm auxiliado na definição de condutas que anteriormente tinham base subjetiva. Gradualmente, no decorrer dos últimos anos, foram desenvolvidos estudos com metodologia mais rigorosa visando esclarecer e responder às dúvidas existentes.

## ADMINISTRAÇÃO PARENTERAL DO ANTIPSICÓTICO DE AÇÃO PROLONGADA

Em estudo desenvolvido em ambulatório público a enfermagem se encarregava da aplicação do medicamento<sup>(16)</sup>. Entretanto, em seguimento de pacientes em consultório particular, o próprio psiquiatra administrava a medicação nas datas preestabelecidas, independentemente das consultas, não tendo sido observado prejuízo do relacionamento médico-paciente. O simples encontro para a administração do medicamento propiciava o fortalecimento da aliança terapêutica. O paciente tinha oportunidade de fazer perguntas a respeito de sua doença e tratamento e comentários sobre outros aspectos pessoais<sup>(17)</sup>.

## FREQÜÊNCIA DAS CONSULTAS

Na primeira fase do tratamento, durante aproximadamente seis meses, é recomendável que as consultas sejam efetuadas com intervalos de quinze a trinta dias. Essa regularidade é importante para o ajuste da dose, controle clínico, apoio e orientação ao paciente e à família. Consideramos também este período como o de maior risco à interrupção do tratamento, que poderá ocorrer por diversos motivos: efeitos colaterais, ausência de melhora, recorrência dos sintomas, não adesão e desejo de outro tipo de assistência<sup>(17)</sup>.

Para um tratamento que exige acompanhamento prolongado, é compreensível que as consultas possam ser espaçadas para intervalos de até quatro meses, particularmente nos casos estabilizados clinicamente e em que existe colaboração adequada do paciente e família.

Por outro lado, é fundamental que a equipe médica esteja à disposição para atendimentos adicionais em caso de emergência ou dúvidas<sup>(15-16)</sup>. A intervenção precoce para detectar e tratar os primeiros sinais de recorrência previne o desencadeamento de um episódio psicótico pleno.

Deve-se evitar intervalo que exceda a quatro meses, pois coloca em risco os compromissos e propósitos do tratamento: a pontualidade das datas da aplicação do medicamento e das consultas, a aliança terapêutica, o acompanhamento do estado psicológico, mental e geral de saúde.

## ESTRATÉGIAS NA RECAÍDA NA VIGÊNCIA DO TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO

É possível a ocorrência de recaída no decorrer do tratamento de manutenção com antipsicóticos de ação prolongada, mesmo ocorrendo colaboração adequada, comparecimento às consultas e aplicação da medicação<sup>(5,12)</sup>. A recorrência dos sintomas, referida pelo paciente ou familiares, implica em reavaliação da dose que estava sendo aplicada. Duas estratégias podem ser adotadas<sup>(18)</sup>:

1. Recaída discreta: Neste momento, independentemente da data da última administração, prescrevemos dose complementar do próprio antipsicótico de ação prolongada, o suficiente para o restabelecimento clínico. Alguns destes medicamentos são também eficazes nestas condições de exacerbação aguda<sup>(5,19)</sup>, como será descrito na seqüência deste trabalho. Outra possibilidade é o acréscimo de antipsicótico de ação curta, *v.o.*, que é mantido até que o paciente tenha recuperado a estabilidade clínica<sup>(1,12,15)</sup>. Nas duas condições, deve-se dar seqüência às aplicações do antipsicótico de ação prolongada com dose superior à que estava sendo até então utilizada. Com estes procedimentos é possível conter um processo que seguramente resultaria no agravamento do quadro clínico.
2. Recaída grave: Ocorrendo exacerbação abrupta e grave dos sintomas psicóticos, acrescentamos imediatamente medicamento de ação curta, via oral, mantendo-o até a remissão dos sintomas. A aplicação do antipsicótico de ação prolongada continua sendo efetuada nas datas previamente estabelecidas, porém com dose superior à que estava sendo administrada anteriormente.

## EFICÁCIA DOS ANTIPSICÓTICOS DE AÇÃO PROLONGADA NA FASE DE EXACERBAÇÃO AGUDA

As primeiras publicações a respeito do emprego dos antipsicóticos AP na fase de exacerbação aguda apareceram a partir de 1964<sup>(20)</sup>. Inicialmente, esta conduta foi aceita com restrições porém, no decorrer da década de 70, passou a ser progressivamente mais utilizada<sup>(21-28)</sup>.

Em 1976, quando iniciamos os primeiros testes com o palmitato de pipotiazina (PP), optamos pela escolha de doentes crônicos internados, que permitiam melhor seguimento e supervisão. À medida que eram selecionados, o PP era aplicado sem prévia administração de medicamento de ação curta. Os resultados superaram as expectativas. Posteriormente, durante tratamento de manutenção ambulatorial, observamos que, por ocasião de recaída, podia-se reduzir os sintomas psicóticos antecipando-se a aplicação e elevando-se a dose. Deve-se notar que o reaparecimento dos sintomas na vigência do tratamento representava novo agravamento do quadro clínico. Devido ao efeito terapêutico obtido nas duas situações descritas procuramos, em etapa posterior, administrar o PP em pacientes com esquizofrenia na fase de exacerbação aguda. O resultado, mais uma vez, nos estimulou a verificar sua eficácia em estudo controlado a duplo-cego, comparando-o com antipsicótico de ação curta<sup>(29)</sup>. Nossos resultados<sup>(27)</sup>, assim como os de outros autores<sup>(22,25-26)</sup>, demonstram a eficácia de determinados antipsicóticos de ação prolongada em nível equivalente aos de ação curta na fase de exacerbação aguda. Estudo a duplo-cego comparando dois antipsicóticos de ação prolongada (decanoato de haloperidol e decanoato de flufenazina) em pacientes com esquizofrenia em estado agudo reforçou a idéia de que estes agentes são muito ativos e seguros nessa condição<sup>(30)</sup>.

Para os pacientes que já estão fazendo uso de determinados antipsicóticos de ação prolongada e apresentam reaparecimento dos sintomas, a aplicação *i.m.* de dose suplementar permite o controle do quadro clínico com eficácia equivalente à administração de outro por via oral. Trata-se de procedimento particularmente útil em circunstâncias específicas<sup>(31)</sup>, quando a colaboração é impossível, por exemplo, presença de delírios persecutórios, colocando em risco a si próprio ou outras pessoas, comportamento violento agudo, e a única

alternativa seria a internação ou a permanência durante 24 ou 48 horas em unidade de emergência. O que se observa com esta conduta é a possibilidade de administrar apenas uma dose *i.m.* do medicamento de ação prolongada e conseguir a regressão da sintomatologia em nível suficiente para que o paciente passe a aceitar, nos dias seguintes, a medicação de ação curta e oral.

Não são todos os antipsicóticos de ação prolongada que se aplicam a esta conduta, apenas aqueles cujo tempo para atingir a concentração plasmática máxima ( $t_{max}$ ) não seja muito longo. A Tabela 2 apresenta o perfil farmacocinético de alguns destes medicamentos. Esta conduta não é aplicável para o decanoato de zuclopentixol e para a risperidona AP. No que se refere a este último, como já foi descrito na primeira parte deste trabalho<sup>(32)</sup>, o nível plasmático só é alcançado a partir da terceira para quarta semana da aplicação.

Tabela 2 – Propriedades farmacocinéticas de alguns antipsicóticos de ação prolongada

| Antipsicóticos de Ação Prolongada | $t_{1/2}$ (dias) | $t_{max}$   |
|-----------------------------------|------------------|-------------|
| Flufenazina (decanoato)           | 14,3             | 8-10 horas  |
| Haloperidol (decanoato)           | 21               | 3-9 dias    |
| Pipotiazina (palmitato)           | 15-16            | 12-24 horas |
| Zuclopentixol (decanoato)         | 19               | 7 dias      |

$t_{1/2}$  = meia-vida de eliminação

$t_{max}$  = tempo para alcançar o nível plasmático máximo

## PARTICIPAÇÃO DA FAMÍLIA

Não se deve contar apenas com os benefícios dos antipsicóticos de ação prolongada. O seu emprego por si só não garante a adesão, uma vez que os pacientes poderão deixar de comparecer para as aplicações. A participação da família é de grande importância para alcançar a reabilitação<sup>(33)</sup>.

Para todos os casos que iniciam tratamento, não importando o estado clínico, solicitamos a presença de um ou mais membros da família. O objetivo é o esclarecimento sobre a psicopatologia, a orientação a respeito dos cuidados que serão necessários e o apoio nesse momento em que ocorre alteração da dinâmica familiar. Enquanto o doente se encontra em estado agudo e ainda não melhorou com o tratamento medicamentoso, inicia-se este processo apenas com os familiares. Mais

tarde, de acordo com a necessidade, disponibilidade e colaboração são realizadas reuniões com o doente e diversos membros da família<sup>(17)</sup>.

## INTEGRAÇÃO DA EQUIPE MULTIDISCIPLINAR

Não existe a condição do paciente comparecer apenas para a aplicação do medicamento. A adesão seria inevitavelmente baixa. O doente e a família necessitam de atenção, apoio e orientação.

O plano de tratamento envolve fatores biológicos, psicológicos e sociais. Neste sentido é essencial uma abordagem multimodal que associa o tratamento farmacológico e psicossocial<sup>(34)</sup>: terapia ocupacional<sup>(35)</sup>, psicoterapia individual<sup>(36)</sup>, familiar<sup>(37)</sup> e de grupo<sup>(38)</sup>. A ênfase nas diferentes formas de tratamento irá se suceder de acordo com o estado em que o paciente se encontra<sup>(18)</sup>. Além disto, é essencial o envolvimento e integração de todos que se propõem à assistência do paciente.

No estudo que realizamos com antipsicótico de ação prolongada em ambulatório público com seguimento de até 21 meses<sup>(16)</sup>, a mesma equipe (psiquiatra, assistente social e auxiliar de enfermagem) tratou e cuidou dos pacientes durante a internação que precedeu o ensaio clínico e no período posterior ambulatorial. Todo empenho, apoio, supervisão e todos os recursos disponíveis naquela ocasião, que na realidade devem existir em qualquer tratamento, independentemente de se tratar ou não de um estudo, foram aplicados. Por exemplo, as consultas médicas eram realizadas com a participação da enfermagem, seguidas de entrevistas pela assistente social, que cuidava da orientação sobre questões pessoais, familiares, interpessoais e profissionais. Para os doentes que tinham dificuldade de transporte, por residirem em cidades vizinhas, a assistente social procurava estabelecer contato com os serviços públicos, solicitando condução; quando não compareciam nos retornos marcados, convocava novamente o paciente e família, por intermédio de autoridades locais, carta ou telefone, tendo sido inclusive utilizado, naquela ocasião, rádioamador, para aqueles que residiam em zona rural.

Outras pesquisas com antipsicóticos de ação prolongada realizadas na década de 70, empregando metodologia espelho-imagem<sup>(16)</sup> – o paciente é o seu próprio controle e procura-se comparar o número de internações antes e depois do início do tratamento –,

apresentam, também, resultados muito favoráveis. Há autores<sup>(39)</sup> que questionam o quanto o benefício poderia ser atribuído ao efeito farmacológico, melhora espontânea ou à supervisão e apoio adicional prestado pela equipe. É indiscutível que, em condições semelhantes ao estudo que realizamos (medicamento eficaz, atitude e integração da equipe, medidas evitando irregularidade ou abandono do tratamento e assistência apropriada ao paciente e família), o resultado não poderia ser outro que a redução acentuada de recaídas ou reinternações<sup>(16)</sup>.

Em clínica de antipsicótico de ação prolongada na Holanda, descreve-se a realização de reuniões semanais da equipe com pacientes e familiares com o objetivo de psicoeducação<sup>(40)</sup>. Formam, também, grupos para tomar lanche, ocorrendo nesse momento supervisão e aconselhamento. Pode parecer estranho este procedimento, mas em 1975/76, tivemos a oportunidade de participar de esquema semelhante de trabalho em psiquiatria comunitária em Lyon (França). Almoço e lanche eram compartilhados entre os pacientes e membros da equipe. Esses momentos acabavam sendo uma seqüência e extensão do trabalho de assistência e contribuía para o estabelecimento de uma forte aliança terapêutica. Nestas condições, é incontestável o quanto o nível de adesão pode ser elevado e o resultado final favorável.

## NÍVEL DE SATISFAÇÃO DO PACIENTE, FAMÍLIA E EQUIPE MÉDICA

É interessante observar estudos que se propõem a realizar revisão sistemática das atitudes do paciente e da enfermagem em relação ao tratamento com antipsicótico de ação prolongada<sup>(41)</sup>. Na verdade, o resultado é proporcional à atitude e expectativa da equipe. Quando o nível de convicção dos possíveis benefícios é elevado, pacientes e familiares reagem na mesma proporção. Obviamente, se dá o inverso em condições contrárias.

Em 1984, já havíamos destacado que a freqüência de interrupção ao tratamento, que pode guardar relação com o nível de satisfação do paciente e família, poderá ser maior ou menor, segundo os grupos de pacientes estudados, diversas intercorrências e, também, com a qualidade de assistência dada a cada doente e a orientação psiquiátrica<sup>(17)</sup>.

## IMPACTO DOS ANTIPSICÓTICOS DE NOVA GERAÇÃO E PERSPECTIVA COM A FORMULAÇÃO DE AÇÃO PROLONGADA

O impacto dos antipsicóticos de nova geração foi extraordinário. Na realidade representou uma evolução no tratamento farmacológico da esquizofrenia. Durante 40 anos permanecemos com os antipsicóticos convencionais e nos encontrávamos estagnados. O processo de mudança começou no decorrer da década de 80, quando uma série de estudos demonstrou a eficácia da clozapina em esquizofrenia refratária e sua superioridade em relação aos antipsicóticos convencionais<sup>(42)</sup>. Estes dados foram prontamente assimilados. Logo a seguir novos produtos passaram a ser desenvolvidos e, atualmente, vários deles já estão disponíveis em nosso meio: amisulprida, aripiprazol, olanzapina, quetiapina, risperidona e ziprasidona. Outros se encontram em processo de desenvolvimento.

As informações das pesquisas foram rapidamente transferidas e aplicadas na prática clínica. Nos EUA, no decorrer de 1997<sup>(43)</sup> e na Austrália, no segundo semestre de 2001<sup>(44)</sup>, as prescrições dos antipsicóticos de nova geração suplantaram as dos convencionais. Em 1999 passaram a ser considerados medicamentos de primeira escolha no tratamento da esquizofrenia<sup>(45)</sup>. Dados obtidos em dez países da Europa (Alemanha, Dinamarca, Espanha, França, Grécia, Holanda, Irlanda, Itália, Portugal e Reino Unido), no período de 1º de setembro de 2000 a 31 de dezembro de 2001, indicam os antipsicóticos convencionais como os mais prescritos, porém, em muitos deles, a diferença é pequena em relação aos de nova geração<sup>(46)</sup>. Com a entrada da ziprasidona e aripiprazol somada ao crescimento constante de prescrição desta classe de medicamentos, a tendência é ocorrer inversão destes dados nesses países, como já se observa atualmente na Itália<sup>(43)</sup>.

A introdução recente de um antipsicótico de nova geração com ação prolongada, risperidona AP<sup>(4,47)</sup>, abre nova perspectiva e possibilidade de, mais uma vez, melhorar o tratamento da esquizofrenia. O ambiente atual também favorece. Aspectos ideológicos sobre doença mental e psicofármacos manifestados no próprio meio psiquiátrico durante as décadas de 60 e 70 parecem nos dias de hoje, ultrapassados. A população em geral encontra-se mais esclarecida sobre o assunto. Além disso, está bem estabelecido que o tratamento de manutenção com antipsicótico diminui a taxa de recaída. A redução

ou ausência de reações extrapiramidais com os novos agentes diminuiu a apreensão do próprio médico. A tolerabilidade em geral a estes medicamentos é maior, assim como a qualidade de vida, e os pacientes tendem a aceitá-los mais facilmente. Recentemente, uma revisão de ensaios controlados com antipsicóticos de nova geração sugere importante potencial destes medicamentos na redução da taxa de recaídas, embora a superioridade seja modesta em relação aos convencionais<sup>(48)</sup>. A baixa adesão ao tratamento é um dos fatores principais à ocorrência de exacerbação da sintomatologia. Mesmo com melhor perfil de efeitos colaterais, os agentes de nova geração não modificaram esta condição em relação aos convencionais<sup>(48)</sup>. Tendo em conta estas considerações e a superioridade dos *depot* em relação aos compostos convencionais administrados *v.o.*<sup>(1)</sup>, a formulação de medicamentos de nova geração com ação prolongada poderá muito favorecer a adesão, regularidade ao tratamento e prevenção de recaída. Contudo, nesta nova etapa, para melhor aproveitamento deste importante recurso terapêutico, é essencial rever a experiência obtida com os *depot*, sendo importante a integração da equipe multidisciplinar em serviço público.

## CONCLUSÃO

O desenvolvimento dos antipsicóticos de nova

geração proporcionou grande evolução do tratamento da esquizofrenia. Este grupo de medicamentos tornou-se a primeira escolha na terapêutica desta doença. Não obstante, o problema da adesão persiste. A introdução recente de um antipsicótico de nova geração de ação prolongada – risperidona AP – traz, mais uma vez, novas perspectivas. Porém, não se deve contar apenas com a eficácia e benefícios que estes medicamentos AP oferecem. A participação da família é de grande importância para garantir a adesão e a reabilitação dos pacientes, uma vez que necessitam de atenção, apoio e orientação, tanto em nível social quanto psicológico. Dessa forma, a atitude e a integração da equipe são fundamentais na execução das diversas condutas.

Do ponto de vista da saúde pública, os antipsicóticos de ação prolongada oferecem benefícios consideráveis à família e à comunidade: simplifica a administração do medicamento, assegura a regularidade do tratamento e torna mais econômica a assistência, com redução de recaídas e de necessidade de atendimentos em serviços de emergência e de internação.

## AGRADECIMENTO

Nossos agradecimentos aos Drs. Josué Bacaltchuk e Luiz Alberto B. Hetem pelos comentários e sugestões na elaboração da segunda parte deste trabalho.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Davis JM, Metalon L, Watanabe MD, Blake L. Depot antipsychotic drugs. Place in therapy. *Drugs* 1994; 47:741-73.
2. Adams CE, Fenton MKP, Quraishi S, David AS. Systematic meta-review of depot antipsychotic drugs for people with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2001; 179:290-9.
3. Shirakawa I, Bressan RA, Chaves AC. Tratamento farmacológico da esquizofrenia. In: Shirakawa I, Chaves AC, Mari JJ, organizadores. O desafio da esquizofrenia. São Paulo: Lemos Editorial; 1998. p. 135-48.
4. Kane JM, Eerdekens M, Lindenmyer J-P, Keith SJ, Lesem M, Karcher K. Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first-long-acting atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1125-32.
5. Marder SR, Midha KK, Van Putten T, Aravagiri M, Hawes EM, Hubbard JW, et al. Plasma level of fluphenazine in patients receiving fluphenazine decanoate. Relationship to clinical response. *Br J Psychiatry* 1991; 158:658-65.
6. Kane JM, Davis JM, Schooler N, Marder S, Casey D, Brauzer B, et al. A multidose study of haloperidol decanoate in the maintenance treatment of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159:554-60.

7. Yadalam KG, Simpson GM. Changing from oral to depot fluphenazine. *J Clin Psychiatry* 1988; 49:346-8.
8. Bechelli LPC, Iecco MC, Aciolo A, Pontes MC. A double-blind trial of haloperidol decanoate and pipothizine palmitate in the maintenance treatment of schizophrenics in a public out-patient clinic. *Curr Ther Res* 1985; 37:662-71.
9. Schäfer M, Rujescu D, Gieglin I, Guntermann A, Erfuth A, Bondy B, et al. Association of short-term response of haloperidol treatment with polymorphism in the dopamine D<sub>2</sub> receptor gene. *Am J Psychiatry* 2001; 158:802-4.
10. Suzuki A, Kondo T, Otani K, Mihara K, Yasui-Furukori N, Sano A, et al. Association of the TaqI A polymorphism of the dopamine D<sub>2</sub> receptor gene with predisposition to neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 2001; 158:1714-6;
11. Insel TR, Collins FS. Psychiatry in the genomics era. *Am J Psychiatry* 2003; 160:616-20.
12. Marder SR, Van Putten T, Mintz J, Lebell M, McKenzie J, May PRA. Low- and conventional-dose maintenance therapy with fluphenazine decanoate: two-year outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44:518-21.
13. Hogarty GE, McEvoy JP, Munetz M, DiBarry AL, Bartone P, Cather R, et al. Dose of fluphenazine, familial expressed emotion and outcome in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1988; 45:453-63.



14. Schooler NR, Keith SJ, Severe JB, Matthews SM, Bellack AS, Glick ID, et al. Relapse and rehospitalization during maintenance treatment of schizophrenia and the effects of dose reduction and family treatment. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:453-63.
15. Carpenter WT, Buchaman RW, Kirkpatrick B, Lann HD, Breier AF, Summerfelt AN. Comparative effectiveness of fluphenazine decanoate injections every 2 weeks versus 6 weeks. *Am J Psychiatry* 1999; 156:412-8.
16. Bechelli LPC, Ruffino-Netto A, Hetem G, Scaloppi EL. Le palmitate de pipotiazine (19 552 RP) neuroleptique à action prolongée, administré mensuellement comme traitement d'entretien ambulatoire de sujets atteints de schizophrénie. *Actual Psychiatr* 1979; 8:134-7.
17. Bechelli LPC, Hetem G. Pipotiazina de ação prolongada e de administração mensal no tratamento de manutenção de esquizofrênicos em consultório particular com seguimento máximo de cinco anos. *J Bras Psiquiatr* 1984; 33:451-6.
18. Bechelli LPC. Neurolépticos de Ação Prolongada. In: Caetano D, Frota-Pessoa O, Bechelli LPC, organizadores. *Esquizofrenia. Atualização em Diagnóstico e Tratamento*. São Paulo: Atheneu; 1993. p.187-95.
19. Johnson DAW. Depot injectable antipsychotic drugs. In: Johnson DAW, organizador. *Haloperidol decanoate and the treatment of chronic schizophrenia*. New York: Adis Press; 1982. p. 12-5.
20. Kline NS, Simpson GM. A long-acting fluphenazine in office practice. *Am J Psychiatry* 1964; 120:1012-1-14.
21. Gayral L, Escande M, Fournie H, Perreti A. Essai d'application des neuroleptiques à effet prolongé au traitement des états psychotiques aigus. *Ann Med Psychol* 1972; 16:381-94.
22. Chien CP, Cole JO. Depot phenothiazine treatment in acute psychosis: a sequential comparative clinical study. *Am J Psychiatry* 1973; 130:13-7.
23. Tignol J, Dartigues JF, Daubech JF, Bourgeois M. Traitement des poussés psychotiques graves par injections rapprochées d'undécylénate de pipotiazine (U.P.). *Ann Med Psychol* 1979; 137:345-51.
24. Guarnieri M, Placidi GF, Cassano GB. Depot neuroleptics in the treatment of acute psychoses. *Encephale* 1979; 5:189-93.
25. Darondel A, Balthazar JC, Brun JC. Bilan d'une étude contrôlée à double insue pipotiazine versus haloperidol. *Psychol Med* 1981; 13:171-80.
26. Chouinard G, Annable L. Fluspirilene in the treatment of newly admitted schizophrenic patients. *Psychopharmacol Bull* 1983; 19:136-8.
27. Bechelli LPC, Navas Filho F. Short-term double-blind trial of pipotiazine palmitate and haloperidol in the acute phase of schizophrenia. *Encephale* 1986; 12:121-5.
28. Altamura AC, Mauri MC, Guercetti G, Cazzullo CL. Fluphenazine decanoate in acute and maintenance therapy of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1987; 11:613-23.
29. Bechelli LPC. Neuroléptico de ação prolongada (NAP) na fase aguda da esquizofrenia. *Rev Assoc Bras Psiquiatr* 1982; 4:208-10.
30. Meco G, Casacchia M, Aniello T. Haloperidol decanoate versus fluphenazine decanoate: a double-blind study in acute and chronic schizophrenic patients. VII World Congress of Psychiatry; 1983. julho 11-17; Viena, Áustria. Abstract, P 704, p. 573.
31. Fitzgerald P. Long-acting antipsychotic medication, restraint and treatment in the management of acute psychosis. *Aust N Z J Psychiatry* 1999; 33:660-6.
32. 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 Latino-am Enfermagem* 2003; 11(3):341-9.
33. Bressan VR, Scatena MCM. O cuidar do doente mental crônico na perspectiva do enfermeiro: um enfoque fenomenológico. *Rev Latino-am Enfermagem* 2002; 10(5):682-9.
34. Shirakawa I. O manejo do paciente com diagnóstico de esquizofrenia. In: Shirakawa I, Chaves AC, Mari JJ, organizadores. *O desafio da esquizofrenia*. São Paulo: Lemos Editorial; 1998. p. 273-9.
35. Villares CC. Terapia ocupacional na esquizofrenia. In: Shirakawa I, Chaves AC, Mari JJ, organizadores. *O desafio da esquizofrenia*. São Paulo: Lemos Editorial; 1998. p. 183-96.
36. Bruscatto WL. Psicoterapia individual na esquizofrenia. In: Shirakawa I, Chaves AC, Mari JJ, organizadores. *O desafio da esquizofrenia*. São Paulo: Lemos Editorial; 1998. p. 149-64.
37. Mari JJ, Turecki G, Streiner D. Intervenções familiares e recaídas na esquizofrenia: metanálise dos resultados de pesquisa. In: Shirakawa I, Chaves AC, Mari JJ, organizadores. *O desafio da esquizofrenia*. São Paulo: Lemos Editorial; 1998. p. 197-218.
38. Zanini MH, Cabral RRF. Psicoterapia de grupo na esquizofrenia. In: Shirakawa I, Chaves AC, Mari JJ, organizadores. *O desafio da esquizofrenia*. São Paulo: Lemos Editorial; 1998. p. 165-82.
39. O'Ceallaigh S, Fahy TA. Is there a role for the depot clinic in the modern management of schizophrenia? *Psychiatr Bull* 2001; 25:481-4.
40. Buis W. Patients' opinions concerning side effects of depot neuroleptics (letter). *Am J Psychiatry* 1992; 149:844-5.
41. Walburn J, Gray R, Gournay K, Quraishi S, David AS. Systematic review of patient and nurse attitudes to depot antipsychotic medication. *Br J Psychiatry* 2001; 179:300-7.
42. Bechelli LPC, Caetano D. Clozapina, um neuroléptico atípico. *Preopriedades farmacológicas e uso terapêutico*. *J Bras Psiquiatr* 1992; 41(supl 1):4S-13S.
43. IMS Midas, Calendar Year 2002.
44. Mond J, Morice R, Owen C, Korten A. Use of antipsychotic medication in Australia between July 1995 and December 2001. *Aust N Z J Psychiatry* 2003; 37:55-61.
45. McEvoy JP, Scheiller PL, Frances A. The expert consensus guideline series: treatment of schizophrenia 1999. *J Clin Psychiatry* 1999; 60(Suppl 11):12-72.
46. Haro JM, Edgell ET, Frewer P, Alonso J, Jones PB on behalf of the SOHO Study Group. The European Schizophrenia Outpatient Health Outcome Study: baseline findings across country and treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2003; 107 (Suppl 416):7-15.
47. Chue P. Risperidone long-acting injection. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2003; 3:446-6.
48. Leucht S, Barnes TRE, Kissling W, Engel RR, Correl C, Kane JM. Relapse prevention in schizophrenia with new-generation antipsychotics: a systematic review and exploratory meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1209-22.