

## ARTIGO DE REVISÃO

# Adesão à terapêutica nos doentes com esquizofrenia: uma revisão da literatura

NELSON DESCALÇO\*

Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa

PEDRO AFONSO

Professor Auxiliar da Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica da Faculdade de Medicina de Lisboa

**Resumo: Introdução:** Avaliar a adesão ao tratamento com agentes antipsicóticos em doentes com esquizofrenia é um desafio para qualquer médico psiquiatra, dada a subjetividade inerente ao tema. Apesar disso, a falta de adesão à terapêutica é prejudicial para o curso clínico da doença, resultando num risco aumentado de agudizações da doença e de internamentos hospitalares. O objetivo do presente estudo é rever a literatura corrente relativa aos fatores que influenciam a adesão ao tratamento antipsicótico em doentes com esquizofrenia.

**Métodos:** Foi revista a literatura escrita em inglês entre 2006 e 2016 integralmente disponível no PubMed/MEDLINE que avaliasse potenciais fatores de risco para a adesão ao tratamento em doentes adultos (com mais de 18 anos) com esquizofrenia, através das palavras-chave: *adherence, nonadherence, compliance, noncompliance, schizophrenia, psychosis, antipsychotic, neuroleptic*.

**Resultados:** Foram incluídos 39 estudos na revisão final. A média dos níveis de adesão ao tratamento foi de 32%. Foram identificados os seguintes fatores de risco para a falta de adesão ao tratamento: idade jovem, abuso de substâncias, psicopatologia psicótica presente, ausência de *insight* sobre a doença e a necessidade de tratamento, atitudes negativas perante o tratamento, relação médico-doente de má qualidade ou falta de apoio social e familiar.

**Conclusões:** As intervenções direcionadas para melhorar a adesão à terapêutica devem ser individualizadas para cada doente, baseadas numa história clínica completa, para que todos os aspetos individuais que contribuam para esta variável possam ser convenientemente avaliados.

**Palavras-chave:** adesão à terapêutica; antipsicóticos; psicose; esquizofrenia

## 1. Introdução

### 1.1. Adesão ao tratamento – Definição e medidas

A adesão a um tratamento é normalmente definida como o grau de concordância entre o comportamento de um doente e as orientações do médico ou outro profissional de saúde relativamente a um determinado tratamento, sendo facilmente entendida como uma variável dicotómica (o paciente adere ao tratamento?)<sup>1-3</sup>. É uma definição que se foca estritamente no cumprimento, não permitindo distinguir entre o comportamento (o doente efetivamente tomou a medicação?) e a atitude perante a terapêutica (o doente queria aderir ao tratamento?)<sup>1</sup>.

Na verdade, a adesão ao tratamento deve ser entendida como um conjunto de comportamentos dinâmicos e variáveis ao longo do tempo para o mesmo doente<sup>4,5</sup>.

De acordo com o Modelo de Crenças em Saúde (Health Belief Model), a probabilidade de um doente aderir ou não a um determinado tratamento é produto da comparação subjetiva dos riscos e benefícios da terapêutica de acordo com as expectativas e os objetivos do doente para a mesma<sup>6</sup>. Esta avaliação subjetiva do doente depende de fatores como a sua perceção sobre o seu estado de saúde, os benefícios do tratamento, as limitações que o doente encontra à adesão (efeitos adversos, a necessidade de cumprir um determinado horário ou até o seu custo) e outros fatores externos<sup>7</sup>. Ao analisar todos os fatores que o doente valoriza no seu contexto, a probabilidade de ele aderir ao tratamento é maior se os benefícios suplantarem os aspetos negativos.

Avaliar a adesão à terapêutica é um desafio presente no quotidiano de qualquer médico. Para o efeito, podem ser usados métodos diretos ou indiretos. No caso dos métodos diretos (contagem de comprimidos, medição da con-

\* Correspondência: ndescalco@gmail.com

centração do fármaco/metabolitos no sangue ou na urina, ou sistemas eletrônicos como o Medication Event Monitoring System – MEMS®). Estes métodos são considerados os mais fidedignos, apesar de o seu uso ser limitado pelas variações farmacocinéticas e farmacodinâmicas individuais, pelo seu custo mais elevado e pelo seu caráter mais intrusivo<sup>1</sup>.

Por sua vez, as medidas indiretas (ou subjetivas) da adesão são as mais usadas na prática clínica, dado serem relativamente fáceis de aplicar (interrogando o paciente sobre a sua adesão, avaliando a resposta clínica ou até consultando registos escritos que os doentes tenham sido instruídos para fazer). Contudo, a sua validade é mais questionável, pelo que o risco de sobrestimar a adesão é real e não deve ser negligenciado<sup>8</sup>.

A falta de adesão à terapêutica é um comportamento comum na prática clínica, sendo motivo de preocupação e importância crescente a nível mundial. Em países desenvolvidos, observam-se percentagens de adesão à terapêutica próximas de 50% em doenças crônicas como a asma e a diabetes<sup>9</sup>. Para condições agudas, as taxas de adesão são tipicamente mais elevadas, uma vez que a necessidade de tratamento é transitória e limitada no tempo<sup>1</sup>.

Nos doentes com patologia do foro psiquiátrico, os níveis de adesão aos tratamentos são tipicamente mais baixos comparativamente aos doentes com patologia orgânica<sup>10</sup>. Em pacientes com depressão, cerca de metade suspendem autonomamente o tratamento três meses após o seu início, sem consultarem um médico; em doentes com doença bipolar, o nível de adesão pode rondar apenas os 35%, principalmente nos que sofrem de psicose ativa<sup>1,10</sup>.

## 1.2. Adesão à terapêutica nos doentes com esquizofrenia

A esquizofrenia é uma doença crónica com um impacto social marcado que afeta mais de 23 milhões de pessoas mundialmente<sup>11</sup>. Apesar de o seu curso clínico ser muito variável, manifesta-se tipicamente em indivíduos jovens, no final da adolescência/início da vida adulta e distribui-se igualmente pelos dois géneros, apesar de as primeiras manifestações da doença ocorrerem mais cedo no sexo masculino do que no sexo feminino.

Nos doentes com esquizofrenia, os antipsicóticos são um dos alicerces essenciais no tratamento desta patologia<sup>12</sup> e muitos fatores têm sido estudados pela sua possível associação a baixos níveis de adesão ao tratamento. A presença de sintomas psicóticos e de défices cognitivos afeta a perceção do doente, bem como a sua capacidade de planear e agir, sendo aspetos determinantes essenciais da adesão à terapêutica de um doente com esquizofrenia<sup>6</sup>. De acordo com a literatura, os níveis de baixa adesão são semelhantes aos de outras doenças crónicas, sendo metade dos doentes incluídos no grupo de baixa adesão ao tratamento<sup>7</sup>. Dada a cronicidade do tratamento, alguns

estudos relatam taxas de baixa adesão entre 75% e 90% dentro de 1 a 2 anos após a última hospitalização motivada pela doença psiquiátrica<sup>13</sup>.

Os antipsicóticos de primeira geração (como o haloperidol e a clorpromazina) são fármacos muito eficazes no controlo dos sintomas psicóticos. Contudo, estão associados ao aparecimento de efeitos adversos, nomeadamente sintomas extrapiramidais, que são fonte de preocupação pelo alto risco de descontinuação do tratamento. Já os antipsicóticos de segunda geração (como, por exemplo, a clozapina, a risperidona ou a quetiapina) estão associados a uma menor incidência de efeitos extrapiramidais, apesar de se observarem outros efeitos secundários (tais como o aumento de peso, a diabetes e a dislipidemia) que também influenciam negativamente a adesão ao tratamento<sup>14,15</sup>. Posteriormente foram desenvolvidos os antipsicóticos de libertação retardada (administrados por via intramuscular a cada duas a seis semanas), que, além de permitirem a manutenção de níveis séricos de antipsicóticos mais estáveis ao longo do tempo (uma vez que dependem menos da adesão à terapêutica), também permitiram uma mais fácil identificação de doentes que descontinuassem o tratamento<sup>16</sup>.

As consequências da falta de adesão ao tratamento na esquizofrenia são múltiplas e a diversos níveis, tendo implicações na estabilização da doença, nomeadamente aumentando o risco de surtos psicóticos e de rehospitalizações, que por sua vez pioram o prognóstico da doença<sup>17,18</sup>. Para o doente, a falta de adesão pode resultar em ausência de resposta ou resposta parcial ao tratamento, sendo mais frequentes a recorrência ou o agravamento de sintomas e a necessidade de hospitalização para controlo da psicopatologia<sup>3</sup>. A relação entre a falta de adesão ao tratamento e o aumento do risco de hospitalização é consistentemente mencionada na literatura<sup>17</sup>, sendo a falta de adesão pouco tempo após o último internamento um forte preditor de re-hospitalização precoce<sup>18</sup>.

A remissão dos sintomas revela-se um desafio clínico mais exigente a cada recaída, verificando-se *outcomes* funcionais e défices cognitivos cumulativamente piores ao longo da evolução clínica de um paciente que repetidamente não adere ao tratamento<sup>17,19</sup>. Desta forma, os custos associados ao tratamento da esquizofrenia aumentam significativamente em comparação com os doentes que cumprem o plano terapêutico, tanto pelo maior número de internamentos como pela maior duração dos mesmos, necessária à estabilização do quadro clínico. Para além disso, a falta de adesão associa-se a menor qualidade de vida e a níveis mais altos de insatisfação do doente, bem como a mais comportamentos de risco (pelo consumo de álcool e estupefacientes) que podem ter um impacto negativo para o próprio e na sociedade<sup>20</sup>. Torna-se claro que o prognóstico da esquizofrenia é prejudicado pelo incumprimento do plano terapêutico, pois, para

além de aumentar o risco de agudização da doença, pode ainda conduzir à presença crónica de sintomas psicóticos<sup>21</sup>. Por fim, o risco de suicídio aumenta quatro vezes em doentes que não aderem ao tratamento, sendo o suicídio uma causa de morte prematura relevante em doentes com esquizofrenia<sup>3</sup>.

## 2. Objetivos

O objetivo do presente trabalho é rever a literatura atual sobre os fatores que influenciam a adesão ao tratamento nos doentes com esquizofrenia que estão medicados com antipsicóticos.

## 3. Materiais e métodos

Foi conduzida uma revisão sistemática da literatura em inglês através de uma pesquisa no PubMed/MEDLINE entre 2006 e 2016 com recurso às seguintes palavras-chave: *adherence, nonadherence, compliance, noncompliance, schizophrenia, psychosis, antipsychotic, neuroleptic*. Foram incluídos na revisão todos os artigos com texto integralmente disponível em inglês que fossem trabalhos originais com o propósito de avaliar o impacto de diferentes fatores de risco para a adesão ao tratamento na esquizofrenia em adultos (idade superior a 18 anos). Outros critérios de exclusão: estudos com uma amostra menor que 100 elementos; se caso clínico, apenas o *abstract* disponível, editoriais, trabalhos não publicados ou revisões de literatura.

Os artigos selecionados foram avaliados de acordo com a sua importância e contributo para o objetivo principal da revisão, o que resultou numa amostra de 39 artigos. As informações recolhidas encontram-se de seguida sistematizadas em categorias de fatores que influenciam a adesão à terapêutica: (a) fatores relacionados com o doente, (b) fatores relacionados com o tratamento e (c) fatores relacionados com o ambiente.

## 4. Resultados

### 4.1. Fatores que influenciam a adesão à terapêutica

#### 4.1.1. Fatores relacionados com o paciente

Na maior parte dos casos, as características sociodemográficas (nomeadamente etnia, género e estado civil) do doente não parecem influenciar o seu nível de adesão ao tratamento, uma vez que nenhuma associação é consistentemente relatada nos estudos analisados. Contudo, os pacientes mais jovens parecem correr maior risco de não aderir à terapêutica<sup>22-28</sup>. Por sua vez, o abuso de substâncias como álcool e estupefacientes está relacionado com a falta de adesão ao tratamento<sup>25, 27, 29-34</sup>. A presença de comportamentos aditivos (no início da doença ou durante o curso clínico) parece ter um valor preditivo positivo para a falta de adesão, pelo que se correlacionam com um

pior prognóstico<sup>25, 27, 30, 33-35</sup>. A prevalência de dependências em doentes com esquizofrenia é particularmente alta, o que torna este fator muito relevante na avaliação da adesão ao tratamento.

A influência da psicopatologia é reconhecida e está bem documentada na literatura<sup>22, 23, 38-44, 24, 26, 29, 31-33, 36, 37</sup>. A presença e a gravidade dos sintomas psicóticos predizem fidedignamente a falta de adesão ao tratamento<sup>22, 23, 45, 24, 29, 32, 33, 38, 39, 41, 44</sup>. A persistência dos sintomas psicóticos pode também indicar falência do esquema terapêutico utilizado, e por isso deve ser cuidadosamente analisada. Alguns estudos sugerem também que o conteúdo dos pensamentos psicóticos pode influenciar a adesão ao tratamento, particularmente se o paciente exibir delírios de grandeza, persecutórios ou até delírio de envenenamento<sup>2</sup>. Para além disso, alguns estudos indicam que pacientes que aderem ao tratamento apresentam menos sintomas depressivos; contudo, a evidência é ainda escassa e necessita de mais investigação<sup>23, 24, 40</sup>.

O *insight* do doente, isto é, a capacidade que ele tem de reconhecer a sua doença mental e a necessidade que tem ou não de tratamento, pode revelar-se um dos maiores obstáculos ao sucesso terapêutico. A ausência de *insight* é preditiva de baixa adesão ao tratamento, sendo consensual entre as demais investigações realizadas<sup>22, 24, 47-50, 26, 30, 32, 37, 40, 43, 44, 46</sup>. A atitude dum doente perante o tratamento tem também um forte impacto na adesão terapêutica, e a literatura é consensual ao afirmar que atitudes negativas, em qualquer fase do curso clínico da doença, se correlacionam com baixa adesão<sup>22, 26, 30, 37, 41, 44, 46, 48, 51</sup>. A ausência de *insight* e as atitudes negativas perante o tratamento são um foco importante das estratégias psicoeducacionais que procuram promover uma maior adesão ao tratamento<sup>3</sup>.

A maior parte dos estudos não parece correlacionar o nível cognitivo do doente com o seu nível de adesão ao tratamento<sup>37, 45, 47, 49, 51</sup>. Contudo, limitações nas funções executivas e na memória verbal podem estar correlacionadas com má adesão ao plano terapêutico<sup>40, 52</sup>. É possível que a memória verbal não influencie independentemente a adesão ao tratamento, mas que exerça o seu efeito contribuindo para a correlação notória entre a ausência de *insight* e a falta de adesão<sup>43</sup>. O nível de funcionamento do doente parece estar diretamente relacionado com a adesão ao tratamento; contudo, a percepção subjetiva da qualidade de vida do doente não parece influenciar esta medida<sup>9, 24, 30, 51</sup>.

O impacto do seguimento do paciente (doente em ambulatório *versus* em internamento) e da admissão compulsiva na unidade psiquiátrica necessitam de mais investigação<sup>36, 53-55</sup>. Por outro lado, a gravidade da doença parece influenciar a adesão ao tratamento; contudo, a idade de início da doença não apresenta relação com a adesão<sup>37, 49, 51, 56, 57</sup>. Os dados no que respeita à «duração

da psicose não tratada» são contraditórios e não permitem retirar quaisquer conclusões<sup>30, 51</sup>. A existência de antecedentes de comportamentos agressivos e de abusos e/ou maus tratos na infância parecem correlacionar-se também com níveis mais baixos de adesão ao tratamento; contudo, poucos estudos procuraram investigar o impacto destas variáveis<sup>31, 39, 42</sup>. Apenas um estudo investigou o impacto das práticas religiosas na adesão ao tratamento, pelo que não é possível tirar conclusões nesta área<sup>29</sup>.

#### 4.1.2. Fatores relacionados com o tratamento farmacológico

A classe e o regime de administração dos antipsicóticos parecem não influenciar a adesão ao plano terapêutico<sup>23, 28, 34, 44, 49, 51</sup>. Contudo, quando alguma associação estatisticamente significativa é encontrada, a mesma tende a favorecer o uso de antipsicóticos atípicos em comparação com os antipsicóticos de primeira geração e o uso de terapia combinada<sup>22, 27, 31</sup>. Dentro da mesma classe (nomeadamente entre os antipsicóticos de segunda geração), não têm sido encontradas diferenças relevantes na adesão ao tratamento para diferentes antipsicóticos<sup>22, 24, 27</sup>. A literatura incluída nesta revisão não permite tirar conclusões relativamente ao impacto dos agentes de libertação prolongada na adesão ao tratamento, uma vez que poucos estudos se focaram nesta comparação, dando maior enfoque às diferenças entre agentes típicos e atípicos<sup>23, 27</sup>.

Quando avaliados globalmente, a relação dos efeitos secundários dos antipsicóticos com a adesão ao tratamento parece ser controversa, e as correlações, quando encontradas, não são consistentes entre si<sup>31, 41, 44, 49, 54, 58</sup>. Alguns estudos sugerem que pacientes que aderem mais ao tratamento reportam mais frequentemente efeitos adversos<sup>24, 37, 45</sup>, enquanto outros verificam a relação oposta<sup>22, 48, 59</sup>.

A satisfação do doente com o tratamento foi abordada como uma variável independente em alguns estudos, realçando que uma satisfação e uma aceitação maiores do tratamento se correlacionam com níveis mais altos de adesão ao mesmo<sup>23, 56</sup>.

#### 4.1.3. Fatores relacionados com o ambiente

A relação terapêutica médico-doente parece ser um elemento fundamental e consensual na otimização da adesão ao tratamento pelo doente, existindo alguma evidência de que a qualidade desta relação seja preditiva do nível de adesão do doente<sup>37, 39, 44, 50, 57, 60</sup>. É sugerido na literatura que tanto a perceção do médico como a do doente relativamente à qualidade da relação estabelecida afetam independentemente a adesão ao tratamento<sup>60</sup>. Nalguns casos, foi avaliado o impacto de componentes da relação médico-doente (como a confiança no médico ou a comunicação clara com entendimento comum, isto é, a capacidade de garantir que a informação veiculada é compreendida

pelo doente) que foram responsáveis por efeitos diretos e indiretos (por modificação das atitudes perante o tratamento) na adesão terapêutica<sup>57, 60</sup>.

O apoio familiar e social correlaciona-se com níveis mais altos de adesão ao tratamento; as atitudes da família perante o tratamento (se positivas) também podem trazer benefício à adesão terapêutica<sup>37</sup>. Existem evidências de que doentes que aderem mais ao tratamento percebem um maior envolvimento da família na sua recuperação<sup>36</sup>.

Outros fatores ambientais, como o estigma associado à doença mental e o racismo podem ser aspetos relevantes na adesão terapêutica, mas foram avaliados num número reduzido de estudos<sup>61, 62</sup>.

## 5. Discussão

Os preditores mais fortes de falta de adesão ao tratamento relacionados com o paciente, estudados nesta revisão, foram os seguintes: a idade jovem, o abuso de substâncias concomitante, a presença ativa de sintomatologia psicótica, a ausência de *insight* e a presença de atitudes negativas perante o tratamento.

Alguns destes correlatos, como a ausência de *insight* e a atitude perante o tratamento, são bastante intuitivos, uma vez que pelo modelo de crenças em saúde é fácil compreender que um doente incapaz de reconhecer que tem uma doença dificilmente reconhecerá que tem necessidade de se tratar. Para além disso, um doente que se oponha ao tratamento tem maior probabilidade de abandonar o plano, comparativamente a um doente que concorde com a medicação e que reconheça o seu efeito.

Os antecedentes de comportamentos agressivos e de trauma e/ou abuso na infância foram alguns correlatos novos encontrados na revisão. Spidel *et al.*<sup>42</sup> sugerem que os doentes com os antecedentes referidos possam estar em maior risco de não aderirem ao tratamento por terem um nível de funcionamento social mais limitado. Este nível limitado pode resultar não só do evitamento de situações sociais, que podem ser estigmatizantes para o doente, mas também de uma maior dificuldade em confiar nos outros (nomeadamente nos profissionais de saúde).

Outros fatores, como é o caso da «duração da psicose não tratada», podem ser relevantes para a adesão ao tratamento, sendo necessária mais investigação nesta área. O mesmo acontece com as práticas religiosas, uma vez que o único estudo relativo ao tema aqui incluído para revisão observou que doentes que participam em práticas religiosas em grupo de periodicidade mensal (como missas, grupos de oração e grupos de partilha) apresentavam taxas de adesão ao tratamento mais altas, com significância estatística<sup>29</sup>. Perante tal observação, investigações futuras devem focar-se nesta área, para esclarecer a existência desta relação e o seu fundamento – será devida a uma eventual pressão de grupo exercida, ou deve-se à crença

religiosa *per se?* –, pois intervenções envolvendo o contexto religioso poderão ser delineadas para otimizar a adesão à terapêutica por parte do doente.

Entre os fatores relacionados diretamente com o tratamento farmacológico, nenhum pareceu influenciar significativamente a adesão ao tratamento. Apesar de não terem sido observadas diferenças estatisticamente significativas na adesão ao tratamento entre as duas classes de antipsicóticos, a falta de concordância metodológica entre os estudos neste ponto e a assimetria na dimensão da amostra sob antipsicóticos típicos e atípicos inviabilizam as conclusões neste tópico em particular. Para além disso, as publicações incluídas para revisão não permitem concluir acerca do impacto do advento da medicação de libertação prolongada na adesão ao tratamento, pelo que devem ser realizados mais estudos nesta área. Contudo, sabe-se que os decanoatos (antipsicóticos de libertação prolongada) ajudam a estabilizar o doente, mesmo com falha de uma toma oral, reduzindo o número de recaídas clínicas e de re-hospitalizações<sup>63</sup>.

A impossibilidade de retirar conclusões no que respeita ao impacto dos efeitos adversos da medicação antipsicótica pode ser justificada por poucos estudos terem focado este tema, e haver pouca concordância metodológica entre eles (por exemplo, todos os estudos utilizaram escalas de medição de efeitos adversos diferentes). Esta heterogeneidade dificulta a validação e compromete qualquer generalização que possa ser feita, apesar de se saber que até 70% dos doentes sob antipsicóticos experienciam efeitos adversos, o que pode contribuir para a diminuição da adesão ao tratamento<sup>3, 64</sup>. Em termos práticos, os efeitos adversos são uma ameaça iminente à alteração da perceção de risco *versus* benefício que o doente tem da medicação antipsicótica, modificando negativamente a sua atitude perante o tratamento. É também importante realçar que os motivos que podem levar à descontinuação do tratamento em cada classe são distintos, já que os efeitos adversos associados a cada classe são diferentes<sup>25, 65</sup>. Neste sentido, os doentes beneficiariam do desenvolvimento de novos antipsicóticos, com menos efeitos adversos, para limitar o potencial impacto deste fator na adesão ao tratamento.

Vale a pena referir que, apesar de a maior parte dos estudos apontar para uma diminuição da adesão ao tratamento perante efeitos adversos, alguns autores referem que a ocorrência de efeitos adversos sugere implicitamente o cumprimento do plano terapêutico. Se assim for, em alguns casos pode ocorrer remissão dos sintomas e ganho de crítica face à doença, o que poderá contribuir para que o doente se mantenha motivado a permanecer sob a terapêutica, mesmo com a ocorrência de efeitos adversos<sup>24, 37, 45</sup>.

Os fatores relacionados com o ambiente, como a qualidade da relação médico-doente e o apoio social e familiar,

quando presentes, contribuem para uma maior adesão ao tratamento. Nos estudos incluídos nesta revisão, a relação médico-doente foi avaliada globalmente, tendo contribuído para isso múltiplos fatores de origem emocional e cognitiva. A empatia é referida como um dos fatores determinantes da qualidade da relação médico-doente<sup>66</sup>, parecendo ter uma grande importância na adesão ao tratamento e ter sido ainda pouco estudada. Por exemplo, em doentes diabéticos, verificou-se uma associação positiva entre a empatia do médico, a adesão à terapêutica e o grau de satisfação do doente com o médico<sup>67</sup>. Por isso, há autores que advogam que a empatia deve ser ativamente ensinada e treinada no curso pré-graduado de Medicina, uma vez que a aquisição precoce dessas competências terá repercussões diretas positivas no nível de empatia que os alunos demonstrarão enquanto profissionais de saúde<sup>68</sup>. Uma vez que a maior parte da literatura nesta área foca principalmente condições físicas, permanece por esclarecer se este impacto individual da empatia também é verificável na adesão ao tratamento de doenças psiquiátricas como a esquizofrenia, sendo este um ponto de interesse para futuras investigações. Se tal relação se verificar, intervenções procurando melhorar a empatia dos médicos psiquiatras poderão contribuir de forma relevante para a melhoria da relação médico-doente e dos níveis de adesão ao tratamento.

Nesta revisão da literatura, o estigma associado à doença mental e ao tratamento com antipsicóticos foi analisado num pequeno número de artigos. Contudo, o estigma (e a perceção que o doente tem do mesmo) poderá ser determinante para a adesão ao tratamento. O estigma afeta não só o próprio doente, mas também os seus familiares e amigos, que podem ter dificuldade em assumir a doença perante os outros, por medo ou vergonha<sup>69</sup>. Para o doente, o estigma pode ter consequências deletérias a longo prazo, resultando em baixa autoestima e isolamento social que poderão influenciar negativamente a adesão ao tratamento e comprometer a sua recuperação<sup>70</sup>. Muitas vezes, o doente pode ser alvo de um ambiente estigmatizante por parte dos seus colegas no local de trabalho, havendo indícios na literatura de que doentes com um emprego tendem a esconder o seu tratamento dos pares e a tomá-lo apenas em privado, para reduzirem a sensação de estigma em relação à sua condição<sup>61</sup>. O doente pode também antecipar alguma discriminação dos seus pares pelas suas ações quando estava em fase aguda sem tratamento (uma vez que, com a remissão dos sintomas psicóticos e a recuperação do *insight*, o doente pode ganhar consciência dos seus comportamentos bizarros em fase psicótica), o que pode contribuir ativamente para o isolamento social.

A Tabela 1 resume os potenciais fatores de risco para a falta de adesão terapêutica de acordo com a literatura revista.

Tabela 1. Fatores de risco para a falta de adesão ao tratamento

Fatores de risco para a falta de adesão ao tratamento
Idade jovem
Abuso de substâncias comórbido
Sintomas psicóticos presentes
Ausência de insight sobre a doença e sobre a necessidade de tratamento
Atitudes negativas perante o tratamento e/ou baixo nível de satisfação com o mesmo
Relação médico-doente de má qualidade
Falta de apoio social e familiar

Esta revisão reforça a importância de não negligenciar os problemas associados à adesão ao tratamento, que, quando existem, devem ser abordados numa perspectiva holística com especial ênfase na experiência subjetiva do doente e nas dimensões do tratamento que ele valoriza. Com frequência as prioridades do clínico e do doente diferem<sup>6</sup>, sendo fundamental conciliar as preocupações e preferências do paciente para aumentar a probabilidade de adesão ao tratamento. A identificação das prioridades do doente poderá ser facilitada pela colheita cuidadosa da sua história clínica.

Uma vez que os antipsicóticos são o «instrumento terapêutico» por excelência na esquizofrenia, e tendo em conta que as consequências da falta de adesão podem ser nefastas, têm sido várias as estratégias utilizadas para aumentar a adesão dos doentes ao tratamento<sup>3</sup>. A presença de sintomas psicóticos e a ausência de *insight* sobre a sua condição são determinantes já conhecidas e referidas na adesão à terapêutica que se repercutem também na construção de uma relação médico-doente empática e de confiança. Os doentes beneficiam de um plano terapêutico que inclua um plano de reabilitação individual completo, com recurso a intervenções psicoeducacionais e cognitivo-comportamentais bem como a terapia ocupacional. O envolvimento ativo da família neste processo pode ser fundamental para evitar recaídas<sup>14</sup>. Conjuguar todas as determinantes relevantes para um indivíduo no seu tratamento de forma a estruturar uma abordagem farmacológica, comportamental, familiar e social à doença para que ele adira ao plano terapêutico pode ser a chave para o sucesso na estabilização do doente.

O presente estudo tem algumas limitações que devem ser mencionadas. A literatura atual sobre os fatores que influenciam a adesão ao tratamento na esquizofrenia é controversa, em resultado da falta de consenso para muitas

definições e de coerência metodológica, o que culmina numa heterogeneidade de resultados que dificulta a sistematização de ideias e intervenções. Em primeiro lugar, podem não ter sido incluídos alguns artigos relevantes para o tema, já que apenas foram incluídas publicações disponíveis em inglês no PubMed/MEDLINE. Em segundo lugar, a falta de consistência metodológica entre os diversos estudos incluídos para revisão (particularmente no que respeita à definição de adesão ao tratamento e aos instrumentos utilizados para sua avaliação) pode ser destacada como um problema, uma vez que dificulta a comparação de dados e a obtenção de conclusões.

## 6. Conclusões

Na esquizofrenia, uma boa adesão à terapêutica com antipsicóticos é essencial para que possa ocorrer remissão da sintomatologia e recuperação de *insight* face à doença. A baixa adesão ao tratamento farmacológico afeta negativamente o prognóstico da doença, pois aumenta o risco de surtos psicóticos e de re-hospitalizações. A cada recaída, a remissão sintomática pode tornar-se mais difícil, aumentando o risco de desenvolvimento de sintomas psicóticos residuais.

Nesta revisão, foram identificados como principais fatores de risco para a baixa adesão ao tratamento nestes doentes a idade jovem, o abuso de substâncias, a presença de sintomas psicóticos, a ausência de crítica face à doença e à necessidade de tratamento, as atitudes negativas perante o tratamento e/ou baixo nível de satisfação com o mesmo, a relação médico-doente de má qualidade e a falta de apoio social e familiar.

Cada doente deve ser avaliado de forma completa e individual relativamente aos fatores que podem contribuir para uma baixa adesão à terapêutica. A identificação desses fatores servirá de guia para o planeamento das intervenções dirigidas à modificação desse comportamento. Destacam-se as intervenções psicoeducacionais, com o objetivo de aumentar a informação que o doente possui sobre a sua condição médica, que podem ser individuais ou em grupo (incluindo outros doentes ou a família do próprio). O envolvimento da família no processo de reabilitação é também de grande relevo para a adesão ao tratamento.

O impacto da empatia do médico na adesão ao tratamento ainda não está totalmente esclarecido, pelo que são necessárias futuras investigações sobre este importante tópico. A investigação nesta área poderá contribuir para o desenvolvimento de novas intervenções na formação médica, reforçando neste caso a capacidade do clínico para estabelecer um nível elevado de empatia, motivando o doente para ter uma boa adesão terapêutica.

**Conflitos de interesse:** Os autores não têm quaisquer conflitos de interesse a declarar.

**Fontes de financiamento:** Os autores não tiveram fontes de financiamento para a realização deste trabalho.

## Bibliografia

- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005; 353(5): 487-497.
- Fleischhacker WW, Oehl MA, Hummer M. Factors influencing compliance in schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry*. 2003; 64(SUPPL. 16): 10-13.
- Velligan DI, Weiden PJ, Sajatovic M, et al. The expert consensus guideline series: Adherence problems in patients with serious and persistent mental illness. *J Clin Psychiatry*. 2009; 70 Suppl 4: 1-46; quiz 47-8. doi:<http://dx.doi.org/10.4088/JCP.7090su1cj>
- Weiden PJ. Redefining medication adherence in the treatment of schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 2016;39(2):199-216. doi:10.1016/j.psc.2016.01.004
- Day J, Bentall R, Roberts C, et al. Attitudes toward antipsychotic medication: The impact of clinical variables and relationships with health professionals. *Arch Gen Psychiatry*. 2005; 62(1): 717-724. <http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=208728>.
- Fenton WS, Blyler CR, Heinssen RK. Determinants of medication compliance in schizophrenia: Empirical and clinical findings. *Schizophr Bull*. 1997; 23(4): 637-651.
- Lacro JP, Dunn LB, Dolder CR, et al. 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. doi:<http://dx.doi.org/10.4088/JCP.v63n1007>
- Sendt KV, Tracy DK, Bhattacharyya S. A systematic review of factors influencing adherence to antipsychotic medication in schizophrenia-spectrum disorders. *Psychiatry Res*. 2015; 225(1): 14-30. doi:10.1016/j.psychres.2014.11.002
- WHO. Defining Adherence.; 2003. [www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence\\_report/en/](http://www.who.int/chp/knowledge/publications/adherence_report/en/)
- Cramer J, Rosenheck R. Compliance with medication regimens for mental and physical disorders. *Psychiatr Serv*. 1998; 49: 196-201.
- Organization WH. WHO Factsheets – Schizophrenia. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/schizophrenia>.
- Zygmunt A, Ph D, Olfson M, Boyer C a, Mechanic D. Interventions to improve medication adherence in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2002; 159(7): 1653-1664. doi:10.1176/appi.ajp.159.10.1653
- Mullins CD, Obeidat NA, Cuffel BJ, Naradzay J, Loebel AD. Risk of discontinuation of atypical antipsychotic agents in the treatment of schizophrenia. *Schizophr Res*. 2008; 98(1-3): 8-15. doi:10.1016/j.schres.2007.04.035
- Figueira ML, Sampaio D, Afonso P. Manual de Psiquiatria Clínica. (Lidel, ed.). Lisbon; 2014.
- Kane J, Honigfeld G, Singer J, Meltzer H. Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic – a double-blind comparison with chlorpromazine. *Arch Gen Psychiatry*. 1988; 45.
- Bhanji NH, Chouinard G, Margolese HC. A review of compliance, depot intramuscular antipsychotics and the new long-acting injectable atypical antipsychotic risperidone in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004;14:87-92. doi:10.1016/S0924-977X(03)00109-3
- Higashi K, Medic G, Littlewood KJ, Diez T, Granström O, De Hert M. Medication adherence in schizophrenia: factors influencing adherence and consequences of nonadherence, a systematic literature review. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2013; 3(4): 200-218. doi:10.1177/2045125312474019
- Bodén R, Brandt L, Kieler H, Andersen M, Reutfors J. Early non-adherence to medication and other risk factors for rehospitalization in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res*. 2011; 133(1-3): 36-41. doi:10.1016/j.schres.2011.08.024
- Rittmannsberger H, Pachinger T, Keppelmüller P, Wancata J. Medication adherence among psychotic patients before admission to inpatient treatment. *Psychiatr Serv*. 2004; 55(2).
- Puschner B, Born A, Giebler A, et al. Adherence to medication and quality of life in people with schizophrenia. Results of a European multicenter study. *J Nerv Ment Dis*. 2006; 194(10): 746-752 7p. doi:10.1097/01.nmd.0000243082.75008.e7
- Byerly MJ, Nakonezny PA, Lescouffair E. Antipsychotic medication adherence in schizophrenia. *Psychiatr Clin North Am*. 2007; 30(3): 437-452. doi:10.1016/j.psc.2007.04.002
- Bressington D, Mui J, Gray R. Factors associated with antipsychotic medication adherence in community-based patients with schizophrenia in Hong Kong: A cross sectional study. *Int J Ment Health Nurs*. 2013; 22(1): 35-46. doi:10.1111/j.1447-0349.2012.00830.x
- Sweileh WM, Ihbesh MS, Jarar IS, et al. Antipsychotic medication adherence and satisfaction among Palestinian people with schizophrenia. *Curr Clin Pharmacol*. 2012;7(1):49-55.doi:10.2174/157488412799218761
- Kao YC, Liu YP. Compliance and schizophrenia: The predictive potential of insight into illness, symptoms, and side effects. *Compr Psychiatry*. 2010; 51(6): 557-565. doi:10.1016/j.comppsy.2010.03.007
- Novick D, Haro JM, Suarez D, Perez V, Dittmann RW, Haddad PM. Predictors and clinical consequences of non-adherence with antipsychotic medication in the outpatient treatment of schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2010; 176(2-3): 109-113. doi:10.1016/j.psychres.2009.05.004
- Quach P Le, Mors O, Christensen TØ, et al. Predictors of poor adherence to medication among patients with first-episode schizophrenia-spectrum disorder. Ear-

- ly Interv Psychiatry. 2009; 3(1): 66-74. doi:10.1111/j.1751-7893.2008.00108.x
27. Gianfrancesco FD, Rajagopalan K, Sajatovic M, Wang R hua. Treatment adherence among patients with schizophrenia treated with atypical and typical antipsychotics. *Psychiatry Res.* 2006; 144(2-3): 177-189. doi:10.1016/j.psychres.2006.02.006
  28. Hui CLM, Chen EYH, Kan CS, Yip KC, Law CW, Chiu CPY. Anti-psychotics adherence among out-patients with schizophrenia in Hong Kong. *Keio J Med.* 2006; 55(1): 9-14. doi:10.2302/kjm.55.9
  29. Borrás L, Mohr S, Brandt PY, Gilliéron C, Eytan A, Huguelet P. Religious beliefs in schizophrenia: Their relevance for adherence to treatment. *Schizophr Bull.* 2007; 33(5): 1238-1246. doi:10.1093/schbul/sbl070
  30. Hill M, Crumlish N, Whitty P, et al. Nonadherence to medication four years after a first episode of psychosis and associated risk factors. *Psychiatr Serv.* 2010; 61(2): 189-192. doi:10.1176/appi.ps.61.2.189
  31. Janssen B, Gaebel W, Haerter M, Komaharadi F, Lindel B, Weinmann S. Evaluation of factors influencing medication compliance in inpatient treatment of psychotic disorders. *Psychopharmacology (Berl).* 2006; 187(2): 229-236. doi:10.1007/s00213-006-0413-4
  32. Jónsdóttir H, Opjordsmoen S, Birkenaes AB, et al. Predictors of medication adherence in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2012; 127(1): 23-33. doi:10.1111/j.1600-0447.2012.01911.x
  33. Kamali M, Kelly BD, Clarke M, et al. A prospective evaluation of adherence to medication in first episode schizophrenia. *Eur Psychiatry.* 2006; 21(1): 29-33. doi:10.1016/j.eurpsy.2005.05.015
  34. Tunis SL, Faries DE, Stensland MD, Hay DP, Kinon BJ. An examination of factors affecting persistence with initial antipsychotic treatment in patients with schizophrenia. *Curr Med Res Opin.* 2007; 23(1): 97-104. doi:10.1185/030079907X162665
  35. Roberts DL, Velligan DI. Medication adherence in schizophrenia. *Drug Discov Today Ther Strateg.* 2012; 8(1-2): 11-15. doi:10.1016/j.ddstr.2011.10.001
  36. Adelufosi AO, Adebowale TO, Abayomi O, Mosanya JT. Medication adherence and quality of life among Nigerian outpatients with schizophrenia. *Gen Hosp Psychiatry.* 2012; 34(1): 72-79. doi:10.1016/j.genhosppsych.2011.09.001
  37. Baloush-Kleinman V, Levine SZ, Roe D, Shnitz D, Weizman A, Poyurovsky M. Adherence to antipsychotic drug treatment in early-episode schizophrenia: A six-month naturalistic follow-up study. *Schizophr Res.* 2011; 130(1-3): 176-181. doi:10.1016/j.schres.2011.04.030
  38. Brain C, Sameby B, Allerby K, et al. Twelve months of electronic monitoring (MEMS®) in the Swedish COAST-study: A comparison of methods for the measurement of adherence in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014; 24(2): 215-222. doi:10.1016/j.euroneuro.2013.11.013
  39. Lecomte T, Spidel A, Leclerc C, MacEwan GW, Greaves C, Bentall RP. Predictors and profiles of treatment non-adherence and engagement in services problems in early psychosis. *Schizophr Res.* 2008; 102(1-3): 295-302. doi:10.1016/j.schres.2008.01.024
  40. Na E, Yim SJ, Lee JN, et al. Relationships among medication adherence, insight, and neurocognition in chronic schizophrenia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2015; 69(5): 298-304. doi:10.1111/pcn.12272
  41. Puschner B, Born A, Giebler A, et al. Adherence to medication and quality of life in people with schizophrenia: results of a european multicenter study. *J Nerv Ment Dis.* 2006; 194(10): 746-752. doi:http://dx.doi.org/10.1097/01.nmd.0000243082.75008.e7
  42. Spidel A, Greaves C, Yuille J, Lecomte T. A comparison of treatment adherence in individuals with a first episode of psychosis and inpatients with psychosis. *Int J Law Psychiatry.* 2015; 39:90-98. doi:10.1016/j.ijlp.2015.01.026
  43. Staring ABP, van der Gaag M, Duivenvoorden HJ, Weiden PJ, Mulder CL. Why do patients with schizophrenia who have poor insight still take antipsychotics? Memory deficits as moderators between adherence belief and behavior. *J Psychiatr Pract.* 2011; 17(5): 320-329. doi:10.1097/01.pra.0000405362.95881.48
  44. Vassileva I, Milanova V, Asan T. Predictors of medication non-adherence in bulgarian outpatients with schizophrenia. *Community Ment Health J.* 2014; 50(7): 854-861. doi:10.1007/s10597-014-9697-8
  45. Staring ABP, Mulder CL, Duivenvoorden HJ, De Haan L, Van der Gaag M. Fewer symptoms vs. more side-effects in schizophrenia? Opposing pathways between antipsychotic medication compliance and quality of life. *Schizophr Res.* 2009; 113(1): 27-33. doi:10.1016/j.schres.2009.05.022
  46. Beck EM, Cavelti M, Kvrđic S, Kleim B, Vauth R. Are we addressing the «right stuff» to enhance adherence in schizophrenia? Understanding the role of insight and attitudes towards medication. *Schizophr Res.* 2011; 132(1): 42-49. doi:10.1016/j.schres.2011.07.019
  47. Boyer L, Cermolacce M, Dassa D, et al. Neurocognition, insight and medication nonadherence in schizophrenia: A structural equation modeling approach. *PLoS One.* 2012; 7(10). doi:10.1371/journal.pone.0047655
  48. Eticha T, Teklu A, Ali D, Solomon G, Alemayehu A. Factors associated with medication adherence among patients with schizophrenia in Mekelle, Northern Ethiopia. *PLoS One.* 2015; 10(3): 1-11. doi:10.1371/journal.pone.0120560
  49. Klingberg S, Schneider S, Wittorf A, Buchkremer G, Wiedemann G. Collaboration in outpatient antipsy-

- chotic drug treatment: Analysis of potentially influencing factors. *Psychiatry Res.* 2008; 161(2): 225-234. doi:10.1016/j.psychres.2007.07.027
50. Novick D, Montgomery W, Treuer T, Aguado J, Kraemer S, Haro JM. Relationship of insight with medication adherence and the impact on outcomes in patients with schizophrenia and bipolar disorder: results from a 1-year European outpatient observational study. *BMC Psychiatry.* 2015; 15: 189. doi:10.1186/s12888-015-0560-4
  51. Brain C, Allerby K, Sameby B, et al. Drug attitude and other predictors of medication adherence in schizophrenia: 12 months of electronic monitoring (MEMS®) in the Swedish COAST-study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013; 23(12): 1754-1762. doi:10.1016/j.euro-neuro.2013.09.001
  52. El-Missiry A, Elbatrawy A, El Missiry M, Moneim DA, Ali R, Essawy H. Comparing cognitive functions in medication adherent and non-adherent patients with schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2015; 70: 106-112. doi:10.1016/j.jpsychires.2015.09.006
  53. I. C, A.A. W, O. S. Does level of care, sex, age, or choice of drug influence adherence to treatment with antipsychotics? *J Clin Psychopharmacol.* 2009; 29(5): 415-420. doi:10.1097/JCP.0b013e3181b2fced
  54. Tsai JK, Lin WK, Lung FW. Social interaction and drug attitude effectiveness in patients with schizophrenia. *Psychiatr Q.* 2011; 82(4): 343-351. doi:10.1007/s11126-011-9177-z
  55. Jaeger S, Pfiffner C, Weiser P, et al. Long-term effects of involuntary hospitalization on medication adherence, treatment engagement and perception of coercion. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2013; 48(11): 1787-1796. doi:10.1007/s00127-013-0687-x
  56. Gasquet I, Tcherny-Lessenot S, Lépine JP, Falissard B. Patient satisfaction with psychotropic drugs: sensitivity to change and relationship to clinical status, quality-of-life, compliance and effectiveness of treatment. Results from a nation-wide 6-month prospective study. *Eur Psychiatry.* 2006; 21(8): 531-538. doi:10.1016/j.eurpsy.2005.09.014
  57. McCabe R, Healey PGT, Priebe S, et al. Shared understanding in psychiatrist-patient communication: Association with treatment adherence in schizophrenia. *Patient Educ Couns.* 2013; 93(1): 73-79. doi:10.1016/j.pec.2013.05.015
  58. Shi L, Zhao Y, Fonseca V, Ascher-Svanum H, Chiang Y-J, Winstead D. Healthcare resource utilization, adherence and persistence with antipsychotic therapy among schizophrenia patients with vs. without pre-existing metabolic syndrome. *Curr Med Res Opin.* 2010; 26(10): 2499-2506. doi:10.1185/03007995.2010.519278
  59. Jónsdóttir H, Friis S, Horne R, Pettersen KI, Reikvam Å, Andreassen OA. Beliefs about medications: Measurement and relationship to adherence in patients with severe mental disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 2009; 119(1): 78-84. doi:10.1111/j.1600-0447.2008.01279.x
  60. McCabe R, Bullenkamp J, Hansson L, et al. The therapeutic relationship and adherence to antipsychotic medication in schizophrenia. *PLoS One.* 2012; 7(4). doi:10.1371/journal.pone.0036080
  61. Brain C, Sameby B, Allerby K, et al. Stigma, discrimination and medication adherence in schizophrenia: Results from the Swedish COAST study. *Psychiatry Res.* 2014; 220(3): 811-817. doi:10.1016/j.psychres.2014.10.016
  62. Chakraborty A, King M, Leavey G, McKenzie K. Perceived racism, medication adherence, and hospital admission in African-Caribbean patients with psychosis in the United Kingdom. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2011; 46(9): 915-923. doi:10.1007/s00127-010-0261-8
  63. Buckley PF, Schooler NR, Goff DC, et al. Comparison of SGA Oral Medications and a Long-Acting Injectable SGA: The PROACTIVE Study. *Schizophr Bull.* 2015; 41(2): 449-459. doi:10.1093/schbul/sbu067
  64. McCann T V, Boardman G, Clark E, Lu S. Risk profiles for non-adherence to antipsychotic medications. *J Psychiatr Ment Health Nurs.* 2008; 15(8): 622-629. doi:10.1111/j.1365-2850.2008.01277.x
  65. Sapra M, Weiden PJ, Schooler NR, Sunakawa-McMillan A, Uzenoff S, Burkholder P. Reasons for adherence and nonadherence: A pilot study comparing first-and multi-episode schizophrenia patients. *Clin Schizophr Relat Psychoses.* 2014; 7(4): 199-206. doi:10.3371/CSRP.SAWE.020813
  66. Kane GC, Gotto JL, Mangione S, West S, Hojat M. Jefferson Scale of Patient's Perceptions of Physician Empathy: preliminary psychometric data. *Croat Med J.* 2007; 48(1): 81-86. doi: 10.1177/00131640121971158
  67. Markham F, Hojat M, Louis DZ, Markham FW. Physicians' Empathy and Clinical Outcomes for Diabetic Patients. *Acad Med.* 2011; 86(3): 359-364. doi:10.1097/ACM.0b013e3182086fe1
  68. Batt-rawden SA, Chisolm MS, Anton B, Flickinger TE. Teaching empathy to medical students: an updated, systematic review. 2013; 88(8): 1171-1177. doi:10.1097/ACM.0b013e318299f3e3
  69. Thornicroft G, Brohan E, Rose D, Sartorius N, Leese M, Study I. Global pattern of experienced and anticipated discrimination against people with schizophrenia: a cross-sectional survey. *Lancet.* 2009; 373(9661): 408-415. doi:10.1016/S0140-6736(08)61817-6
  70. Mestdagh A, Hansen B. Stigma in patients with schizophrenia receiving community mental health care: a review of qualitative studies. 2014: 79-87. doi:10.1007/s00127-013-0729-4