



ISSN: 1984-7688

REVISÃO SISTEMÁTICA PARA AVALIAR A EFICÁCIA DO USO DA RISPERIDONA NO TRATAMENTO DE MANUTENÇÃO DA ESQUIZOFRENIA

A SYSTEMATIC REVIEW TO EVALUATE THE EFFICACY OF RISPERIDONE IN THE MAINTENANCE TREATMENT OF SCHIZOPHRENIA

Fernanda Cristelli Costa de Lima, Rayssa Cássia do Nascimento*, Eliane de Sá Lopes Lomez, Juliano Gaspar

Centro Universitário de Belo Horizonte UniBH, Belo Horizonte, MG, Brasil

* rayssamorim@hotmail.com

Recebido em: 30/07/2014 - Aprovado em: 27/12/2014 - Disponibilizado em: 30/12/2014

RESUMO: A presente revisão sistemática refere-se ao uso do antipsicótico Risperidona, que pertence à segunda geração de antipsicóticos. Esta denominação o caracteriza como uma droga com menor efeito extrapirimidial, e têm sido recentemente inserida no tratamento de manutenção da esquizofrenia, transtorno psicológico que afeta cerca de 1% da população mundial. **Objetivo:** Realizar uma revisão sistemática para avaliar a eficácia da Risperidona de ação prolongada como antipsicótico para tratamento de manutenção da esquizofrenia. **Metodologia:** Foram selecionados artigos que abordam o tratamento de indivíduos esquizofrênicos com Risperidona, segundo critérios de inclusão e exclusão. **Resultados e Conclusão:** Todos os artigos envolvidos nesta revisão sistemática demonstram a eficácia do antipsicótico Risperidona no tratamento de manutenção da esquizofrenia, e sobretudo a superioridade qualitativa da resposta quando a formulação farmacêutica é a de longa duração.

PALAVRAS-CHAVE: Esquizofrenia, tratamento de manutenção, risperidona, eficácia.

ABSTRACT: This systematic review refers to the use of the antipsychotic risperidone, which belongs to the second generation antipsychotics. This designation characterizes as a drug with less extrapirimidial effect, and have recently been inserted in the maintenance treatment of schizophrenia, psychological disorder that affects about 1% of world population. **Objective:** To conduct a systematic review to evaluate the efficacy of long-acting risperidone as an antipsychotic for the maintenance treatment of schizophrenia. **Methodology:** We selected articles that discuss the treatment of schizophrenic patients with risperidone, according to inclusion and exclusion criteria. **Results and Conclusion:** All items involved in this systematic review demonstrate the effectiveness of antipsychotic risperidone in the maintenance treatment of schizophrenia, and especially the qualitative superiority of response when the pharmaceutical formulation is long lasting.

KEYWORDS: Schizophrenia, maintenance treatment, risperidone, effectiveness.

INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é uma doença mental grave, associada a uma alta prevalência, cerca de 1% da população mundial, onde os sintomas cognitivos, tais como déficits de atenção e memória, são suas características proeminentes. Alterações em vários dos sistemas de neurotransmissão tais como dopamina, glutamato, os gabaérgicos e o de serotonina estão envolvidas nos diversos processos

patofisiológicos que conduzem à expressão de sua sintomatologia (Guillin e Laruelle, 2005).

A esquizofrenia é uma doença que possui uma etiologia complexa, envolvendo múltiplos e heterogêneos fatores genéticos com forte componente hereditário. Segundo estudo entre parentes de primeiro grau de um paciente esquizofrênico, o índice de prevalência sobe para 10% e entre gêmeos monozigóticos esse valor cresce ainda mais, (44%). Isto implica o fato de que ser gêmeo monozigótico de

um paciente esquizofrênico constitui o maior fator de risco isolado para esquizofrenia. (Neto et al, 2007)

Aproximadamente um terço dos pacientes com esquizofrenia não respondem ao tratamento convencional com os antipsicóticos típicos, sugerindo a necessidade de utilização de outras drogas no controle da doença. Atualmente a melhor opção de terapia farmacológica são os antipsicóticos atípicos, sobretudo a Risperidona (Melniket al, 2010).

Um dos maiores problemas enfrentados no tratamento da esquizofrenia é a baixa taxa de adesão ao tratamento (cerca de 50%). Portanto, e de fundamental importância para o controle da doença e melhor qualidade de vida do paciente a escolha das características farmacocinéticas do medicamento (Neto et al, 2007).

A Risperidona injetável de longa ação é o primeiro agente atípico a se tornar disponível no mercado. Estudos farmacocinéticos demonstraram que as flutuações nos níveis plasmáticos da droga são menores com a Risperidona de longa duração do que após a administração oral. O que evidencia que a nova formulação proporciona uma eficácia farmacológica superior, pois obtém níveis plasmáticos mais consistentes e previsíveis da droga, resultando em uma tolerabilidade superior e maior adesão ao tratamento (Kane, et al, 2003).

O objetivo deste trabalho é realizar uma revisão sistemática para avaliar a eficácia da Risperidona de ação prolongada como antipsicótico para tratamento de manutenção da esquizofrenia.

MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática de caráter observacional transversal, que foi realizado entre os meses de dezembro de 2013 a junho de 2014. Foram selecionados artigos que abordam o tratamento de indivíduos esquizofrênicos com Risperidona. As bases de dados de artigos científicos

pesquisadas foram: Scielo, BVS, Pubmed, IEEE, Science Direct e Springer Verlag.

Em uma primeira etapa foi realizado uma revisão por pares dos artigos encontrados, ou seja, os artigos tiveram seus títulos e resumos avaliados, de forma independente, por duas revisoras, com base nos critérios de inclusão e exclusão, previamente definidos. Os artigos discordantes entre as duas revisoras, foram avaliados por um terceiro revisor para ter a decisão da inclusão ou exclusão dos mesmos. A porcentagem de concordância entre as revisoras foi de 92,86%. Na etapa seguinte, todos os artigos incluídos na revisão sistemática foram lidos na íntegra para coleta de dados das variáveis pré-estabelecidas.

Os critérios para inclusão definidos neste estudo foram:

- Inclui a Risperidona como alternativa de tratamento;
- Sua eficácia no controle da doença, tanto no momento do surto psicótico como na manutenção;
- As distinções no controle das diferentes fases da doença (surto e manutenção) através do uso de diferentes formas farmacêuticas, sendo o foco principal as formas farmacêuticas de ação prolongada;
- Artigos publicados nos idiomas português, inglês e espanhol;
- Datados de 1990 a 2014.

Os critérios para exclusão no estudo foram:

- Artigos repetidos;
- Revisões bibliográficas;
- Relatos de caso;
- Artigos de opiniões de especialistas;
- Que abordem outros antipsicóticos típicos;
- Que abordem outros transtornos psicóticos (transtorno bipolar, esquizoafetivo).

As chaves de pesquisa (qurys) definidas para a coleta de artigos nas bases de dados foram:

Pubmed: (((Schizophrenia[Title]) AND Risperidone [Title]) AND Maintenance treatment [Title/abstract]) AND Efficacy [Title/abstract]

Scielo: Esquizofrenia [Palavras do título] and Risperidona [Palavras do título] and Tratamento de manutenção e eficácia [resumo]

BVS: (ti:(Schizophrenia)) AND (ti:(Risperidone)) AND (tw:(Maintenance treatment)) AND (tw:(efficacy))

IEEE: (("Document title"Schizophrenia) AND "Document title"Risperidone) AND "Abstract" Maintenance treatment and efficacy)

Science Direct: (TITLE(Risperidone) and TITLE(Schizophrenia)) AND (title-abs-key("Maintenance treatment" AND Efficacy))

Springer Verlag: 'Risperidone and Schizophrenia and "Maintenance treatment" AND Efficacy'

As variáveis definidas para a coleta dos dados durante a leitura completa dos artigos foram:

- Autores, ano e local de publicação;
- Quantidade de pacientes em cada grupo (controle e exposição);
- Ação do medicamento (Risperidona);
- A eficácia, os resultados apresentados pelos pacientes quanto à melhora da qualidade de vida;

- O aumento ou não da adesão ao tratamento após o uso da Risperidona;
- Os efeitos colaterais do medicamento;
- A ocorrência de recaída (reinternação) ao longo do tratamento;
- Os riscos e benefícios do medicamento;
- A fisiopatologia da esquizofrenia no estudo.

Todas as variáveis categóricas foram avaliadas de acordo com a sua frequência absoluta e relativa (porcentagem).

RESULTADOS

Nesta seção são apresentados os números obtidos desde a criação das chaves de pesquisa (queries) até a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão dos artigos, além dos resultados obtidos em relação às variáveis que foram analisadas em cada texto adquirido após a seleção.

Tabela I: Quantidade de artigos encontrados na Pubmed durante a fase de definição da chave de pesquisa

Chaves de Pesquisa	Artigos
Search (((Schizophrenia[Title]) AND Risperidone [Title]) AND Maintenance treatment[Title/Abstract]) AND Efficacy[Title/Abstract]	7
Search (((schizophrenia[Title/Abstract]) AND risperidone [Title/Abstract]) AND effectiveness[Title/Abstract]) AND treatment[Title/Abstract]	317
Search treatment [Title/Abstract]	2925340
Search ((schizophrenia[Title/Abstract]) AND risperidone [Title/Abstract]) AND effectiveness[Title/Abstract]	373
Search effectiveness [Title/Abstract]	268017
"Search (schizophrenia[Title/Abstract]) AND risperidone [Title/Abstract]"	2817
"Search schizophrenia [Title/Abstract]"	75773

Tabela II: Seleção de artigos

Base de dados	Inicial	Duplicados	Excluídos	Total Final
Pubmed	7	0	2	5
Scielo	0	0	0	0
BVS	23	15	7	1
IEEE xplorer	0	0	0	0
Science Direct	3	3	0	0
Springer Verlag	9	3	4	2

A figura 1 apresenta um fluxograma com a representação do processo de seleção de artigos utilizados nesta revisão sistemática.

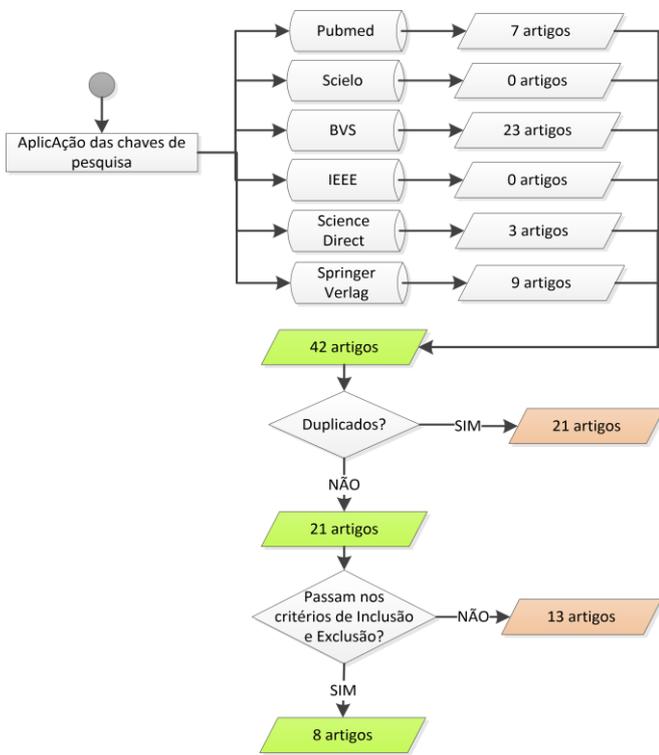


Figura 1 – Percentagem de artigos publicados em cada país

Após análise dos artigos percebemos que a grande parte dos estudos publicados sobre o presente assunto foi realizado nos Estados Unidos da América (EUA) (Figura 2) entre os anos de 2004 e 2005 (Figura 3).

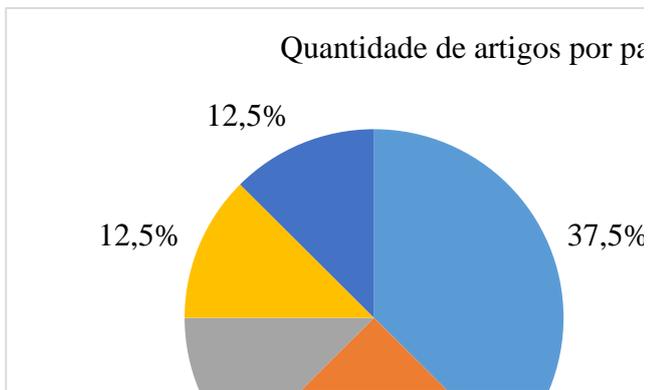


Figura 2 – Percentagem de artigos publicados em cada país

A figura 2 mostra que o maior percentual de publicações foi observada nos Estados Unidos da América (37,5%), seguido pela Alemanha (25%), Bélgica, China e México, estes apresentando a mesma porcentagem (12,5%).

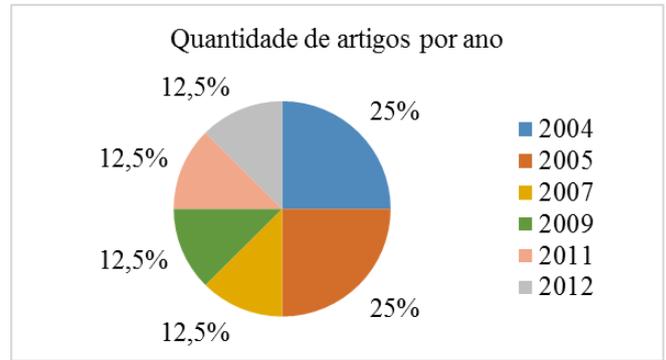


Figura 3–Quantidade de artigos publicados por ano

Podemos perceber que a maior percentagem de artigos usados no estudo foram publicados no período compreendido entre 2004 e 2005 (25% cada), os anos de 2007, 2009, 2011 e 2012 apresentaram elevações de 12,5% cada.

A tabela abaixo mostra a quantidade (total e segregada em grupo de exposição e controle) de pacientes utilizados em cada estudo, sendo que a média dos indivíduos participantes (pacientes esquizofrênicos), foi de 340 por estudo, considerando 6 artigos, uma vez que os outros não relataram a quantidade de doentes envolvidos. Apenas 2 dos artigos incluídos na revisão utilizaram o método de “controle e exposição” para avaliação da eficácia do medicamento (Tabela III).

Segundo Pandina et al (2012), 32% dos indivíduos participantes sofreram recaída. No estudo de Lauriello et al (2005), 31%. Sendo a grande maioria desses pacientes provenientes do grupo de controle e não do grupo tratado com a Risperidona. Os efeitos colaterais dos artigos apresentados tem como similaridade a insônia, dor de cabeça, psicose e agitação, sendo relatados somente em 4 estudos (Tabela IV).

Tabela III- Amostra total, grupo controle e exposição

Artigo	Quantidade de grupos	Total de pacientes	Grupo controle	Grupo de exposição	G1 (controle)	G2 (exposição)	G3 (inseridos diretamente no estudo)
Pandina <i>et al.</i> (2012)	3	390	-	-	48	292	50
Yang <i>et al.</i> (2009)	1	-	-	-	-	-	-
Graeve <i>et al.</i> (2005)	1	716	-	-	-	-	-
Lauriello <i>et al.</i> (2005)	2	214	53	161	-	-	-
Raedler <i>et al.</i> (2004)	1	48	-	-	-	-	-
Lindenmayer <i>et al.</i> (2004)	1	141	-	-	-	-	-
Hans-Jürgen Möller(2007)	-	-	-	-	-	-	-
Crivera <i>et al.</i> (2011)	1	532	-	-	-	-	-

Tabela IV- Recaída durante o tratamento e efeitos colaterais

Artigo	Efeitos colaterais	Recaída durante tratamento
Pandina <i>et al.</i> (2012)	Sonolência, cefaleia, aumento de peso, hipertonia, insônia, psicose e tremor.	126
Yang <i>et al.</i> (2009)	-	-
Graeve <i>et al.</i> (2005)	-	-
Lauriello <i>et al.</i> (2005)	Cefaleia, agitação, psicose, insônia.	140
Raedler <i>et al.</i> (2004)	Cefaleia e mal-estar.	-
Lindenmayer <i>et al.</i> (2004)	Cefaleia, insônia, psicose e agitação.	-
Hans-Jürgen Möller(2007)	-	-
Crivera <i>et al.</i> (2011)	-	-

DISCUSSÃO

Podemos observar que todos os artigos envolvidos nesta revisão sistemática demonstram a eficácia do antipsicótico Risperidona no tratamento de manutenção da esquizofrenia, e sobretudo a superioridade qualitativa da resposta quando a formulação farmacêutica é a de longa duração. Os quesitos que levaram os autores a esta afirmação tem relação com a baixa taxa de recaída (até 32%), ou o aumento da adesão ao tratamento e aumento da qualidade de vida do paciente ou ainda o melhor custo-eficácia quando comparado a outros

antipsicóticos nos países em que os estudos foram feitos.

No entanto, apenas 2 dos artigos incluídos na revisão utilizaram o método de “controle e exposição” para avaliação da eficácia do medicamento. Pandina *et al.* (2012), utilizou em seu estudo apenas um grupo de exposição (390 indivíduos), onde todos tiveram contato com a Risperidona de ação prolongada, no entanto 340 pacientes eram provenientes de um estudo anterior, onde 292 faziam parte do grupo de exposição e 48 do grupo controle. Lauriello *et al.* (2005), utilizou em seu grupo controle, 53 e para o

grupo de exposição 161 pacientes. Estes dois artigos, portanto apresentam maior grau de confiabilidade.

A forma farmacêutica de longa duração, garantiu estabilidade e manutenção da biodisponibilidade sérica do medicamento por mais tempo. Além disso, é de grande importância o fato de que, esta formulação evita o esquecimento por parte do paciente em tomar o medicamento, já que este pode ser administrado de uma a duas vezes por mês.

O paciente que é tratado com Risperidona relata como benefícios decorrentes do tratamento a redução do constrangimento que sentia decorrente dos efeitos colaterais advindos do tratamento com os antipsicóticos típicos. O que não quer dizer que a Risperidona não apresente efeitos colaterais, alguns pacientes relatam efeitos indesejáveis tais como cefaleia, ganho de peso ponderal e hiperprolactinemia, no entanto os efeitos extrapiramidais: tais como hipertonia, tremor e hipercinesia apresentam intensa redução quando comparados à outros antipsicóticos principalmente a classe dos típicos.

Além da eficácia do presente antipsicótico no tratamento de manutenção da esquizofrenia, Raedler et al (2004), descreveu ainda este medicamento como sendo eficaz no momento da crise psicótica do paciente, quando combinado com benzodiazepínicos.

Yang et al (2009) e Lindenmeyer et al (2004) discutem ainda um ponto muito interessante no que diz respeito ao custo-eficácia do medicamento. Levando em consideração que nenhum dos artigos foi publicado ou teve como estudo a população do Brasil, é possível afirmar que a Risperidona leva vantagem, sendo a estratégia mais barata quando comparada a outros antipsicóticos, como a Olanzapina ou a Quetiapina.

No entanto, no Brasil existe o Haldol decanoato, ou Decanoato de haloperidol, um antipsicótico também utilizado para o tratamento de manutenção de pacientes psicóticos crônicos, em especial a esquizofrenia. Sua ação e até mesmo efeitos

colaterais são similares à Risperidona de ação prolongada e, no que diz respeito a situação do paciente portador de esquizofrenia no Brasil este medicamento é o mais prescrito, segundo profissionais da área. Entretanto a diferença no preço destes medicamentos é demasiadamente grande. Se o paciente inicia o tratamento com Risperidona injetável de longa duração, é provável que este gaste aproximadamente R\$ 750,00 a R\$1.500 mensais dependendo da posologia prescrita pelo médico (uma ou duas vezes por mês). Enquanto isso a Haldol decanoato custaria para um paciente o equivalente a cerca de R\$85,00 por mês. Portanto, é necessário se fazer uma análise minuciosa das necessidades e da resposta obtida de cada paciente a medicação prescrita. Pacientes cuja adesão ao tratamento é baixa e são refratários ao tratamento convencional com o Haldol são os principais candidatos ao tratamento com a Risperidona. Mas infelizmente os benefícios de cada tratamento medicamentoso, a realidade do sistema de saúde brasileiro e a situação financeira do indivíduo precisam ser avaliados antes da prescrição médica. É importante ressaltar ainda que, a Risperidona é um antipsicótico relativamente novo, sendo que seus primeiros relatos datam de 1990, portanto faz-se necessário o aprofundamento dos estudos sobre o tema, uma vez constatada por este artigo a escassez de bibliografias.

CONCLUSÃO

Considerando os dados apresentados no trabalho sobre a eficácia terapêutica da Risperidona de longa duração, podemos concluir que a formulação em questão pode ser aceita como a melhor opção terapêutica no tratamento de manutenção da esquizofrenia, em razão do seu baixo índice de recaída e aumento na qualidade de vida do paciente.

No entanto, mais estudos são necessários para definir indicações clínicas precisas para seu uso, e determinar dados mais consistentes.

REFERÊNCIAS

- Crivera, C.; Souza, C.; Kozma, M. C.; Dirani, D. R.; Mao, L.; Macfadden, W. 2011. Resource utilization in patients with schizophrenia who initiated risperidone long-acting therapy: results from the Schizophrenia Outcomes Utilization Relapse and Clinical Evaluation (SOURCE). *BMC Psychiatry*. 11: 168. Oct/ 14/ 2011.
- Graeve, D.; Smet, A.; Mehnert, A.; Caleo, S.; Miadi-Fargier, H.; Mosqueda, J. G.; Lecompte, D.; Peuskens, J. 2005. Long-acting risperidone compared with oral olanzapine and haloperidol depot in schizophrenia: a Belgian cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics*. Volume 23, Issue 1 Supplement, pp 35-47. December/2005.
- Guillin, O.; Abi-Dargham, A.; Laruelle, M. 2007. Neurobiology of dopamine in schizophrenia. *Int Rev Neurobiol*. 78:1-39; 2007.
- Lauriello, J.; Mcevoy, J. P.; Rodriguez, S.; Bossie, C. A.; Lasser, R. A. 2005. Long-acting risperidone vs. placebo in the treatment of hospital inpatients with schizophrenia. *Schizophr Res*. 1;72(2-3):249-58. Jan 2005.
- Lindenmayer, J. P.; Eerdeken, E.; Berry, S. A.; Eerdeken, M. 2004. Safety and efficacy of long-acting risperidone in schizophrenia: a 12-week, multicenter, open-label study in stable patients switched from typical and atypical oral antipsychotics. *J Clin Psychiatry*. 65(8):1084-9. Aug/ 2004.
- Melnik, T.; Soares, B. G.; Puga, M. E.; Atallah, A. N. 2010. Efficacy and safety of atypical antipsychotic drugs (quetiapine, risperidone, aripiprazole and paliperidone) compared with placebo or typical antipsychotic drugs for treating refractory schizophrenia: overview of systematic reviews. *Revista médica de São Paulo*, vol. 128, nº 3, May, 2010.
- Moller, HJ. 2007. Long-Acting Injectable Risperidone for the Treatment of Schizophrenia. *Drugs*. Volume 67, Issue 11, pp 1541-1566. August/ 2007.
- Neto, A. G. A. A.; Bressan, R. A.; Filho, G. B. 2007. Fisiopatologia da esquizofrenia: aspectos atuais. *Revista de Psiquiatria Clínica*, 2007.
- Pandina, G.; Kushner, S.; Karcher, K.; Haas, M. 2012. An open-label, multicenter evaluation of the long-term safety and efficacy of risperidone in adolescents with schizophrenia. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*. 6:23, June 2012.
- Raedler, T. J.; Schreiner, A.; Naber, D.; WIEDEMANN, K. 2004. Risperidone in the treatment of acute schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 24(3):335-8; Jun/ 2004.
- Yang, L.; Tao, L. B.; Zhang, M.; Nicholl, M. D.; DONG, P. 2009. Cost-effectiveness of long-acting risperidone injection versus alternative atypical antipsychotic agents in patients with schizophrenia in China. *Value in health*. Volume 12, Supplement 3, 2009.