

**AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DA RISPERIDONA INJETÁVEL NA
ESQUIZOFRENIA – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.**

**EVALUATION OF THE EFFECTS OF INJECTABLE RISPERIDONE IN
SCHIZOPHRENIA – REVIEW.**

Bruna Luana Nunes¹
Adriana de Oliveira Christoff²
Ligia Lustosa do Valle³

RESUMO

A esquizofrenia tem sido considerada a mais incapacitante das psicoses. É uma doença crônica, altamente incapacitante que afeta aproximadamente 1% da população, sendo que a prevalência é maior entre os jovens. As pessoas diagnosticadas com esta doença podem apresentar diferentes sintomas, que são divididos em duas categorias: sintomas positivos e negativos. Os medicamentos antipsicóticos, também são divididos em dois grupos, os típicos e atípicos, sendo a risperidona da classe dos atípicos. Diversos estudos sobre diferentes formas farmacêuticas desta droga estão sendo desenvolvidos, um deles é sobre a forma injetável com liberação prolongada. Acredita-se que esta tenha vantagem sobre a forma oral, pois inclui ausência de efeito de primeira passagem sendo absorvida rapidamente pela corrente sanguínea, sem sofrer metabolização. Os estudos demonstraram, que o tratamento com a risperidona de ação prolongada, melhoram de forma significativa os sintomas dos pacientes diagnosticados com esquizofrenia.

Palavra-chave: esquizofrenia, antipsicótico atípico, risperidona de ação prolongada.

¹ Acadêmica do curso de Farmácia das Faculdades Integradas do Brasil - Unibrasil, Curitiba (PR).
Endereço: R. Dr. Carlos Bruno Breithaupt, 174, email: brunynhanunes@hotmail.com

² Professora Mestre em Farmacologia do Complexo de Ensino Superior do Brasil - Unibrasil e doutoranda em Farmacologia - UFPR.

³ Farmacêutica Coordenadora de Pesquisa Clínica - TrialTech Tecnologia em Pesquisa; Membro da Comissão de Farmácia Hospitalar - CRF-PR.

ABSTRACT

Schizophrenia has been considered the most disabling of the psychoses. It is a chronic, highly debilitating condition affecting approximately 1% of the population and the prevalence is higher among young people. People diagnosed with this disease may have different symptoms, which are divided into two categories: positive and negative symptoms. Antipsychotic drugs are also divided into two groups, typical and atypical, risperidone is the class of atypical. Several studies of different dosage forms of this drug are being developed, one of them is on the injectable form with sustained release. It is believed that this has an advantage over the oral form because it includes no first-pass effect and absorbed rapidly into the bloodstream without being metabolized. The studies showed that treatment with risperidone long-acting, improved significantly the symptoms of patients diagnosed with schizophrenia.

Keyword: schizophrenia, atypical antipsychotic, risperidone long-acting.

1 INTRODUÇÃO

A esquizofrenia é um transtorno mental caracterizado por um ou mais episódios de psicose (comprometimento do sentido da realidade) ⁽¹⁾. É uma doença crônica, altamente incapacitante que afeta aproximadamente 1% da população, sendo que a prevalência é maior entre os jovens ⁽²⁾.

As teorias que envolvem a causa da esquizofrenia podem estar ligadas a diversos tipos de variáveis e hipóteses ⁽³⁾.

Os pacientes diagnosticados com esquizofrenia podem apresentar dois tipos de sintomas, os positivos e negativos, que se manifestam de maneiras diferentes

Cadernos da Escola de Saúde

entre estes indivíduos. Os positivos estão ligados à processos inibitórios (ex: delírios) e os negativos aos excitatórios (ex: embotamento afetivo) ⁽⁴⁾.

Os medicamentos utilizados para o tratamento da esquizofrenia, são conhecidos como antipsicóticos, sendo divididos em dois grupos, os típicos e atípicos ⁽⁶⁾.

Além de novos medicamentos, novas formas farmacêuticas estão sendo desenvolvidas para o tratamento da esquizofrenia, visando melhorar os sintomas ocasionados, principalmente os sintomas negativos. Desta forma, este trabalho tem como objetivo, fazer uma revisão bibliográfica sobre o uso de uma nova forma farmacêutica de risperidona um antipsicótico atípico de, a injetável.

2 DESENVOLVIMENTO

A esquizofrenia tem sido considerada a mais incapacitante das psicoses. Os pacientes diagnosticados com esta doença, assim como seus familiares, acabam sendo, de forma geral, estigmatizados ou até mesmo excluídos pela sociedade. Muitas vezes este tipo de preconceito ou até mesmo a má compreensão desta patologia agravam ainda mais o quadro destes pacientes, aumentando o isolamento social do indivíduo, dificultando o relacionamento familiar, diminuindo suas chances de educação e empregabilidade, além de aumentar a probabilidade do uso de substâncias ilícitas ⁽⁷⁾.

Muitos estudos de prevalência foram realizados no mundo todo, atingindo cerca de 0,9 por 1.000 habitantes no mundo ⁽³⁾. A esquizofrenia desenvolve-se caracteristicamente em pessoas entre os 15-45 anos, mas pode ocorrer antes da

Cadernos da Escola de Saúde

puberdade ou mais tardiamente, na sétima ou oitava décadas da vida ⁽⁸⁾. As taxas médias para homens e mulheres são aproximadamente similares, mas a idade média de início é cerca de 5 anos maior para as mulheres do que para os homens ⁽⁹⁾.

Acredita-se que no Brasil, existam cerca de 1.170.000 portadores de esquizofrenia, com o aparecimento de 80.000 novos casos por ano. Esta doença ocupa 30% dos leitos psiquiátricos hospitalares, ou cerca de 100 mil leitos-dia. Ocupa ainda o segundo lugar das primeiras consultas psiquiátricas ambulatoriais (14%) e o 5º lugar na manutenção de auxílio-doença ⁽¹⁰⁾. O percentual de pacientes esquizofrênicos que tentam o suicídio pelo menos uma vez em sua vida é de 25 a 50%. Desses, cerca de 10% realmente se suicidam ⁽⁷⁾.

As causas da esquizofrenia ainda são desconhecidas. Porém pode-se atribuir esta desorganização de personalidade à interação de variáveis culturais, psicológicas, biológicas, genéticas ⁽³⁾.

A teoria genética é mais considerada um fator predisponente. Possuir um parente com esquizofrenia é o fator de risco mais consistente e significativo para o desenvolvimento da doença. Muitos estudos epidemiológicos mostram que indivíduos que possuem parentes em primeiro grau com esquizofrenia possuem um risco aumentado em desenvolver a doença ⁽³⁾. O risco é cerca de 17,5% em parentes de 3º grau, 25% em parentes de 2º grau e 50% em parentes de 1º grau ⁽¹¹⁾. Em gêmeos homozigotos, um deles com esquizofrenia, a probabilidade de o outro ser afetado é ao redor de aproximadamente 50% ^(1, 8, 12, 13).

A teoria biológica está relacionada com os neurônios dopaminérgicos, que sustenta a existência de uma produção aumentada desse neurotransmissor, ou uma

Cadernos da Escola de Saúde

hipersensibilidade dos receptores de dopamina, no sistema mesolímbico, resultando em hiperexcitabilidade e aparecimento de sintomas positivos tais como delírios, alucinações, distúrbios das associações, sintomas catatônicos, agitação entre outros (4).

Algumas evidências indicam que vias glutamatérgicas também participem da gênese da esquizofrenia; no entanto, de uma forma inversa à atuação da Dopamina: inibindo manifestações excitatórias através da inibição da despolarização dos neurônios glutamatérgicos, sendo responsável, em parte, pelos sintomas negativos, ou ainda, a densidade do principal receptor do glutamato, o NMDA (N-metil-D-aspartato), está alterada, diminuindo as ações do glutamato no SNC. Isso pode ser evidenciado pela ação dos antagonistas dos receptores NMDA, os quais produzem sintomas psicóticos, negativos, como estado depressivo, por exemplo (7).

A hipótese do envolvimento da neurotransmissão serotoninérgica na esquizofrenia advém dos sintomas, principalmente os positivos, produzidos pela utilização do LSD (dietilamida do ácido lisérgico), o qual é um agonista de auto-receptores serotoninérgicos (5HT₁), ou seja, diminui a frequência de disparo de neurônios serotoninérgicos, aumentando a liberação de 5HT nos terminais nervosos. O uso de LSD por seres humanos induz um estado muito semelhante aos surtos psicóticos observados em pacientes esquizofrênicos, o que levou à formulação do possível envolvimento da 5HT no desenvolvimento da patologia. Além disso, observou-se que indivíduos com baixos níveis líquidos do ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), o principal metabólito da serotonina, apresentam sinais

Cadernos da Escola de Saúde

de impulsividade e são propensos a cometer atos violentos contra si próprios ou contra terceiros ⁽⁷⁾.

A esquizofrenia apresenta diferentes sintomas, que se manifestam nos indivíduos de maneira muito heterogênea ⁽⁴⁾. Os sintomas positivos, de maneira abrangente, incluem delírios e ideação delirante, alucinações, distúrbios das associações, sintomas catatônicos, agitação, vivências de influência externa e desconfiança provavelmente, esses sintomas aparecem por causa do aumento da dopamina. Os sintomas negativos referem-se ao estreitamento e à redução das expressões emocionais, com diminuição da produtividade do pensamento e da fala, retraimento social e diminuição dos comportamentos direcionados a metas, por diminuição do glutamato ⁽⁴⁾.

O fenótipo clínico varia muito, particularmente em relação ao balanço entre os sintomas negativos e positivos e isto pode ter significado sobre a eficácia dos agentes antipsicóticos em casos individuais ⁽¹²⁾.

Os antipsicóticos foram introduzidos na década de 50, sendo conhecidos como “Neurolépticos”, ou “Tranquilizantes Maiores”, sendo atualmente agrupados em duas categorias: “antipsicóticos típicos” e “antipsicóticos atípicos” ⁽⁶⁾.

Estudos mostraram que pode haver uma relação entre a potência dos diferentes antipsicóticos e sua afinidade pelos receptores dopaminérgicos D₂. Atualmente, sabe-se que todos os antipsicóticos bloqueiam receptores D₂, mas com diferentes graus de afinidade. Há ainda uma relação entre o grau de ocupação dos receptores D₂, a resposta clínica e os sintomas extrapiramidais, que têm como sintomas básicos transtornos dos movimentos como parkinsonismo, consistindo de tremor, rigidez, bradicinesia, distonia e acatisia ^(14, 15).

Os antipsicóticos típicos ou convencionais são antagonistas de receptores da dopamina e seu efeito resulta na diminuição dos sintomas positivos como delírios, alucinações e pensamento incoerente, o uso destes fármacos produz uma série de efeitos colaterais, principalmente os efeitos extrapiramidais. O uso prolongado e inadequado dos antipsicóticos típicos contribui para uma disfunção crônica e irreversível chamada discinesia tardia, que se caracteriza por movimentos involuntários, principalmente da musculatura oro-língua-facial, isso ocorre devido os antipsicóticos típicos apresentarem maior afinidade por receptores D_2 . Ocorre que a ação se dá em todo o SNC, incluindo na região nigro-estriatal, região responsável pelos movimentos, a qual gera os sintomas do parkinsonismo farmacológico. Os efeitos colaterais desse grupo de medicamentos são um dos principais fatores que contribuem para a não-adesão ao tratamento psicofarmacológico ⁽¹⁵⁾.

Os antipsicóticos atípicos possuem diferenças na afinidade por diversos receptores. O mecanismo de ação envolve maior afinidade por receptores serotoninérgicos ($5HT_2$) do que por receptores dopaminérgicos (D_2). A ação antagonista serotoninérgica dos antipsicóticos atípicos diminui o aparecimento de sintomas extrapiramidais e sua menor afinidade pelos D_2 contribui para este efeito ⁽¹³⁾. Os antipsicóticos de nova geração vêm substituindo os demais, no tratamento do primeiro episódio esquizofrênico, devido à possibilidade do uso de doses mais baixas e, conseqüentemente, menores efeitos colaterais ⁽¹⁵⁾.

A risperidona pertence ao grupo de antipsicóticos-neurolépticos atípicos que têm uma eficácia similar à dos clássicos, mas com menores efeitos adversos. A risperidona é um derivado benzisoxazólico, sendo um potente antagonista de

receptores D₂ e 5-HT₂, no entanto, também possui afinidade pelos receptores α_1 , α_2 , e H₁. É bem absorvida pela mucosa gastrintestinal e extensamente metabolizada pelo fígado, sendo eficaz nos sintomas positivos e nos negativos da esquizofrenia (14).

A risperidona de ação prolongada (RISPERDAL CONSTA®) foi o primeiro medicamento antipsicótico de segunda geração injetável no mundo, foi aprovado para uso em 29 de outubro de 2003 em mais de 25 países e no Brasil foi aprovado no ano de 2004 (16). Utilizando um avançado e pioneiro sistema de liberação no organismo, Risperdal Consta®, nome comercial do fármaco, apresentou resultados satisfatórios nos testes clínicos, proporcionando aos pacientes níveis constantes de risperidona no período de duas semanas, por meio de injeções intramusculares (*i.m.*). O efeito a longo prazo da Risperidona de ação prolongada é possível graças à tecnologia Medisorb®, microesferas biodegradáveis contendo risperidona aonde a medicação é armazenada (17).

Este composto, ao ser diluído em solução aquosa e aplicado *i.m.*, sofre um processo, no qual a cadeia do polímero gradualmente se desfaz em ácido glicólico e ácido lático, liberando a risperidona numa taxa constante. Os ácidos glicólico e lático são metabolizados em dióxido de carbono e água e, a seguir, eliminados sem deixar metabólitos. A solução aquosa utilizada como veículo torna bem mais fácil a administração *i.m.* e ocasiona menor nível de desconforto e dor em relação à solução oleosa (17).

O medicamento é injetado no músculo do paciente e, durante duas semanas, a tecnologia libera a quantidade necessária no organismo do paciente. A absorção da risperidona a partir desta formulação é completa. Sua metabolização ocorre pela

isoenzima CYP2D6 do citocromo P450 levando à formação de um metabólito, 9-hidroxi-risperidona, com atividade farmacológica idêntica à da risperidona, formando juntas a fração antipsicótica ativa. A ligação às proteínas plasmáticas da risperidona é de 88% e a do seu metabólito ativo é de 77% ⁽¹⁸⁾.

Menos de 1% da dose da Risperidona de Ação Prolongada é liberada no início do tratamento, na primeira aplicação da injeção. Somente na terceira semana é que há uma liberação significativa do medicamento e seus níveis são mantidos até a quarta ou sexta semana. Devido a este intervalo entre a primeira aplicação e o início da liberação do medicamento, é necessário, nas primeiras três semanas de tratamento, manter a Risperidona oral, ou outro antipsicótico que o paciente esteja tomando que será progressivamente diminuída e completamente retirada após as injeções subseqüentes ⁽¹⁷⁾.

Vários estudos demonstraram que a Risperidona Injetável de Ação Prolongada pode melhorar os resultados clínicos e funcionais dos pacientes ⁽¹⁷⁾.

Um estudo que utilizou pacientes entre 18 e 55 anos, com diagnóstico de esquizofrenia ou transtorno esquizoafetivo de acordo com os critérios do DSM-IV (Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais) ^(16, 20, 21, 22, 23, 24). Os critérios de exclusão incluíram álcool ou substâncias de abuso, alergia ou hipersensibilidade a medicamentos psicotrópicos, discinesia tardia ou síndrome neuroléptica maligna, uso de medicamentos indutores das enzimas hepáticas ou inibidores menos de duas semanas da entrada do estudo. Mulheres grávidas ou lactantes também foram excluídas ^(19, 21, 22, 24). Em um estudo foram utilizados cerca de 400 pacientes, destes 98 utilizaram o placebo e o restante foi dividido em três

Cadernos da Escola de Saúde

doses de risperidona injetável de ação prolongada (25 mg: N = 99; 50 mg: N = 103; 75 mg: N = 100) ⁽²¹⁾.

Os pacientes que receberam até 2 mg de risperidona oral, foram iniciados com uma dosagem de 25 mg da risperidona de ação prolongada, os que estavam recebendo até 4 mg da droga oral foram iniciados em 50 mg, e os que recebiam medicação oral com mais de 4 mg, foram iniciados em 75 mg ^(20, 21, 22).

Este estudo demonstrou que o tratamento com RISPERDAL CONSTA® melhoraram de forma significativa os resultados clínicos dos pacientes diagnosticados com esquizofrenia ⁽²¹⁾. Para analisar a melhora dos pacientes, foram utilizadas três escalas, a escala de Impressão Clínica Global (CGI), escala que avalia a impressão clínica do investigador em relação à gravidade da doença e as mudanças foram analisadas por meio da Avaliação Global do Funcionamento (GAF), escala de pontos que avalia o nível global do estado da doença no paciente e a Escala de Síndrome Positiva e Negativa (PANSS), as quais foram aplicadas em Intervalos de duas semanas ⁽²¹⁾. Os pacientes apresentaram melhora $\geq 20\%$ na pontuação da PANSS (17% dos pacientes que receberam placebo e 47% (25 mg), 48% (50 mg) e 39% (75 mg) nos três grupos que utilizaram a risperidona de ação prolongada), redução de 1 ponto no CGI, mostrando a melhora da doença, e aproximadamente 15 pontos na escala GAF ^(20, 21, 24).

Em relação aos eventos adversos foram relatados por 90% dos pacientes, dentre eles os mais comuns foram ansiedade (28,7%), psicose (19,2%), dor de cabeça (18,1%) e insônia 17,6%) ^(19, 20, 22, 24). Depois de 4 semanas de tratamento com a risperidona oral, a gravidade dos sintomas extrapiramidais foi baixa, com tendência a diminuir ainda mais após a passagem do medicamento oral para a

Cadernos da Escola de Saúde

forma injetável ⁽²²⁾. Durante as três primeiras semanas (onde os pacientes recebiam placebo ou a risperidona injetável), os sintomas extrapiramidais foram relatados por 9% dos pacientes que utilizaram o placebo, e 8% (25 mg), 17% (50 mg) e 18% (75 mg) nos grupos que utilizaram a risperidona injetável. Durante a 4ª até a 12ª semana (quando os pacientes recebiam apenas a medicação injetável), o índice de sintomas extrapiramidais continuou em 9 % no grupo placebo e diminuiu nos grupos que utilizaram a risperidona injetável, cerca de 3 % (25 mg), 14% (50 mg) e 23% (75 mg) ⁽²¹⁾.

E uma revisão sistemática, pacientes de forma geral, indicaram a aceitar e preferir a medicação de liberação prolongada em relação à oral ⁽¹⁷⁾. Este mesmo estudo comparou os antipsicóticos atípicos orais e os de ação prolongada, indicando que a taxa de recaída com a medicação oral foi de 42%, enquanto nos medicamentos de ação prolongada foi reduzida para 27% ⁽²⁶⁾.

Os antipsicóticos de ação curta, administrados v.o., uma parte substancial do medicamento é metabolizada no fígado antes de alcançar a circulação sistêmica ⁽¹⁷⁾. Também afetam a absorção do antipsicótico de via oral, a sua solubilidade nos líquidos gastrintestinais e a concentração da solução administrada. A absorção pode ser retardada ou diminuída se a substância ingerida é instável no líquido gastrintestinal ou se ela se torna ligada a alimentos ou outros conteúdos do TGI ⁽²⁷⁾.

A vantagem farmacológica dos medicamentos de ação prolongada inclui ausência do metabolismo de primeira passagem. Os de ação prolongada são absorvidos pela corrente sangüínea, passam pelos pulmões e chegam ao cérebro, sem terem sofrido metabolização. Quanto à farmacocinética, propiciam

Cadernos da Escola de Saúde

concentração plasmática mais estável e constante do que os de ação curta. Se o paciente falhar ou atrasar uma das aplicações, não ocorre interrupção abrupta do medicamento, sendo pouco provável predispor a recaída. Em muitos casos, após interromper a medicação *depot*, o nível plasmático ainda se mantém em proporção substancial após três meses ⁽¹⁷⁾.

Estes dados demonstram que pacientes clinicamente estáveis com transtorno esquizoafetivos tem alcançado melhoras clínicas significativas, inclusive no humor, em sintomas relacionados com à depressão e ansiedade, quando sua medicação oral é substituída pela risperidona injetável de ação prolongada ⁽²⁴⁾.

3 CONCLUSÃO

O desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da esquizofrenia vem crescendo no mundo todo, isso garante uma perspectiva de vida melhor aos pacientes. Atualmente foi lançado, um novo antipsicótico atípico na forma injetável, a risperidona de liberação prolongada, que vem mostrando resultados satisfatórios em estudos clínicos, comprovando sua eficácia terapêutica, pois necessita apenas de uma aplicação a cada duas semanas, facilitando assim a adesão ao tratamento.

4 REFERÊNCIAS

1 - Golan DE, Júnior AHT, Armstrong GJ, Armstrong AW. Princípios de Farmacologia: A Base Fisiopatológica da Farmacoterapia. 2ª ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan, 2009.

Cadernos da Escola de Saúde

2 - LEWIS DA, LIEBERMAN JA. Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology (Revisão útil que resume o entendimento atual da natureza da esquizofrenia). *Neuron* 2000; 28: 325-334.

3 - SILVA RCB. Esquizofrenia: uma revisão. *Psicologia – USP. Revistas USP. Vol. 17, nº 4. São Paulo (SP), 2006.*

4 - Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, Møller HJ. Diretrizes da Federação Mundial das Sociedades de Psiquiatria Biológica para o Tratamento Biológico da Esquizofrenia Parte 1: Tratamento agudo. *Revista de Psiquiatria Clínica* 2006; 33 (1): 7-64.

5 - Risperdal Consta® - Risperidone Long-Acting Injection. Janssen Pharmaceuticals; 2006-2011. Disponível em URL: <http://www.risperdalconsta.com/about-schizophrenia/schizophrenia-information>.

Acessado em 20 abr 2011.

6 - Moreira FA, Guimarães FS. Mecanismos de ação dos antipsicóticos: hipóteses dopaminérgicas. *Medicina* 2007; 40 (1): 63-71.

7 - Sena LM. Esquizofrenia. Departamento de Farmacologia. Universidade Estadual Paulista. São Paulo (SP), 2005. Disponível em URL:

http://www.ibb.unesp.br/departamentos/Farmacologia/material_didatico/Profa_Mirtes/ESQUIZOFRENIA/ESQUIZOFRENIA_LIGIA_SENA.pdf. Acessado em 05 nov 2011.

8 - Rang HP, Ritter JM, Dale MM, Flower RJ. Farmacologia. 5ª ed. Rio de Janeiro (RJ): Elsevier, 2004.

9 - Hafner H, Heiden WV. Course and outcome of schizophrenia. Blackwell Science 2003; 101-141.

10 - Pádua AC, Gama CS, Lobato MI, Abreu PB. Esquizofrenia: diretrizes e algoritmo para o tratamento farmacológico. Psicofármacos: Consulta Rápida; p.343, 2005. Disponível em URL: <http://www.ufrgs.br/psiq/Algoritmo%20da%20Esquizofrenia%20final.pdf>. Acessado em 15 abr 2011.

11 - Filho HPV, Samaia H. Esquizofrenia: aspectos genéticos e estudos de fatores de risco. Rev Bras Psiquiatria 2000; 22 (1).

12 – Page C, Curtis M, Sutter M, Walker M, Hoffman B. Farmacologia Integrada. 2ª ed. São Paulo (SP): Manole, 2004.

13 - Craig CR, Stitzel RE. Farmacologia Moderna com Aplicações Clínicas. 6 ed. Rio de Janeiro (RJ): Guanabara Koogan; 2005.

Cadernos da Escola de Saúde

14 - Oliveira IR. Antipsicóticos atípicos: farmacologia e uso clínico. Rev Bras Psiquiatria 2000; 22 (1).

15 - Abreu PB, Bolognesi G, Rocha N. Prevenção e tratamento de efeitos adversos de antipsicóticos. Rev Bras Psiquiatria 2000; 22 (1): 44-8.

16 - Chue P, Eerdeken M, Augustyn I, Lachaux B, Molc P, Eriksson L et al. Comparative efficacy and safety of long-acting risperidone and risperidone oral tablets. European Neuropsychopharmacology 15 (2005); 111– 117.

17 - 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. Revista Latino-Americana de Enfermagem 2003; 3 (11): 341-349.

18 - Risperidona (Relatório de avaliação no âmbito do pedido de compartição). Infarmed (Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento). Janssen Research Foundation. Clinical Research Reports 2001; 1-3.

19 - Mannaert E, Vermeulen A, Remmeire B, Bouhours P, Levrion JC. Pharmacokinetic profile of long-acting injectable risperidone at steady-state: comparison with oral administration. L'Encéphale 2005; 31: 609-15, cahier 1.

Cadernos da Escola de Saúde

20 - Lasser RA, Bossie CA, Gharabawi GM, Turner M. Patients with schizophrenia previously stabilized on conventional depot antipsychotics experience significant clinical improvements following treatment with long-acting risperidone. *European Psychiatry* 2004; 19: 219–225.

21 - Kane JM, Eerdekens M, Lindenmayer JP, Keith SJ, Lesem M, Karcher K. Long-acting injectable risperidone: efficacy and safety of the first-long-acting atypical antipsychotic. *Am J Psychiatry* 2003; 160:1125–1132.

22 - Eerdekens M, Hove IV, Remmeire B, Mannaert B. Pharmacokinetics and tolerability of long-acting risperidone in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2004; 70: 91– 100.

23 - Lasser RA, Bossie CA, Gharabawi G, Kane JM. . Remission in schizophrenia: results from a 1-year study of long-acting risperidone injection. *Schizophrenia Research* 2005; 77: 215– 227.

24 - Lasser RA, Bossie CA, Gharabawi G, Eerdekens M, Nasrallah HA. Efficacy and safety of long-acting risperidone in stable patients with schizoaffective disorder. *Journal of Affective Disorders* 2004; 83: 263–275.

25 - Wannmacher L. Antipsicóticos atípicos: mais eficazes, mais seguros? *Uso racional de medicamentos: temas selecionados* 2004; 1 (12): 1-6.

Cadernos da Escola de Saúde

26 – Knox DE, Stimmel GL. Clinical Review of a Long-Acting, Injectable Formulation of Risperidone. *Clinical Therapeutics* 2004; 26 (12).

27 - Vias de administração. Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre, Disciplina de Farmacologia, 2007. Disponível em URL: http://docs.google.com/viewer?a=v&q=cache:p9eXGqbE9oQJ:farmaco.ufcspa.edu.br/farmaco_basico_clinico/vias%2520de%2520administracao.doc+vias+deadministra%C3%A7%C3%A3o&hl=ptBR&gl=br&pid=bl&srcid=ADGEESjhxWinUhmQdhfUWw80rV5aH97Ei8wjGXrSX87yG4sy6amJsx431x8BDvLE9oHgvjnTzeQEIU587iemaiJZLi2eQeN8K9caHytV2QG4rtLHtq6zn7KkcViKW_bShatdfv5QpJ3&sig=AHIEtbT2wJEXHFH80DVhS9YKRhLM_L28vg. Acessado em: 05 abr 2011