

DOI: 10.46943/X.CIEH.2023.01.002

# ANTIPSIÓTICOS USADOS POR IDOSOS NO TRATAMENTO DE ESQUIZOFRENIA

*Elane Cristina Silva Landim<sup>1</sup>*

*Evandro Rogério da Silva<sup>2</sup>*

*Gerlane Guedes Delfino da Silva<sup>3</sup>*

*Sarah Rebeca Dantas Ferreira<sup>4</sup>*

## RESUMO

A esquizofrenia é uma doença mental crônica que desencadeia sintomas que podem ocorrer com gravidade variável em diferentes pacientes. Afeta cerca de 1% da população. Apresentando também incidência a partir dos 60 anos, acometendo principalmente mulheres. O objetivo desse estudo foi realizar um levantamento bibliográfico acerca dos antipsicóticos utilizados no manejo de idosos com esquizofrenia e efeitos adversos presentes nessa faixa etária. Para tanto, foi feita uma revisão integrativa. A busca foi realizada nas bases de dados *PubMed* e *Science direct* utilizando os descritores “*Schizophrenia*”, “*Elderly*”, “*Antipsychotics*” com operador booleano AND. Foram incluídos trabalhos escritos em português ou inglês publicados nos últimos cinco anos. Os antipsicóticos de primeira geração mais prescritos foram clorpromazina, trifluoperazina e haloperidol. Entre os antipsicóticos de segunda geração, destaca-se a prescrição de olanzapina e quetiapina,

1 Doutora pelo programa de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos - UFPB; Preceptora da Residência Multiprofissional em Saúde da Criança - Escola de Saúde Pública da Paraíba/ HULW-EBSERH, elane.santos@ebserh.gov.br;

2 Graduado pelo Curso de Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande- UFCG, evandrorogeriodasilva06@gmail.com;

3 Graduada pelo Curso de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, gerlaneg6@gmail.com;

4 Doutora em Farmacologia pelo Programa de Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, sarah.rebecadf@gmail.com;

enquanto os antipsicóticos de terceira geração, aripiprazol e clozapina foram prescritos em menor frequência. A olanzapina mostrou-se mais eficaz quando comparada ao haloperidol, no alívio dos sintomas gerais e sintomas negativos, e foi associada a menos desistências do que a risperidona. O acompanhamento farmacoterapêutico e o trabalho interdisciplinar são determinantes para controle da psicose e para melhorar a qualidade do atendimento. Além de prevenir e/ou reduzir eventuais Reações Adversas aos Medicamentos (RAMs) associadas aos psicotrópicos que podem ser graves, principalmente em idoso. Portanto, faz-se necessário fornecer práticas adicionais de gerenciamento de terapia medicamentosa envolvendo farmacêuticos, sensibilização dos prescritores e demais membros da assistência, além de orientação aos pacientes.

**Palavras-chave:** antipsicóticos, esquizofrenia, idoso.

## INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional pode provocar desafios na sociedade, como a sobrecarga nos serviços de saúde. A esquizofrenia é um transtorno mental grave e está associada a problemas em muitas áreas da vida, incluindo incapacidade para o trabalho, incapacidade social e consumo de drogas de abuso (Janoutova *et al.*, 2016 ; Silva; Nardi; Diaz, 2020).

A esquizofrenia é caracterizada por sintomas positivos e negativos. Contrariamente ao senso comum, os sintomas positivos não são benéficos, referindo-se a manifestações “adicionadas” visíveis em pacientes com esquizofrenia, mas não em indivíduos saudáveis. Exemplos incluem alucinações e delírios sensoriais. Já os sintomas negativos, ausentes em pessoas saudáveis e perceptíveis em pacientes esquizofrênicos, abrangem afeto plano, anedonia, retraimento emocional, fobia social, e falta de motivação. Os sintomas cognitivos refletem dificuldades na memória de trabalho, atenção e resolução de problemas. Quanto aos sintomas de humor, os pacientes podem expressar emoções alegres ou tristes, frequentemente exibindo sinais de depressão (Frutuoso; Sousa; Porto, 2022).

Os medicamentos antipsicóticos (AP) possuem função importante nas diretrizes de tratamento de esquizofrenia em todo o mundo (Franco *et al.*, 2022). Apesar disso, o tratamento pode ser desafiador tendo em vista alguns obstáculos, como os efeitos adversos, responsáveis por altas taxas de não adesão (Sabe *et al.*, 2021).

O envelhecimento é uma tendência global, segundo estudos do Departamento de População das Nações Unidas, e as tendências demográficas mostram um aumento de idosos em muitos países (Castro *et al.*, 2019). A esquizofrenia aparece pela primeira vez na adolescência, mas continua ao longo do ciclo de vida. O tratamento com AP é a terapia primária para pacientes com esquizofrenia e amplamente utilizado em pacientes idosos (Moreno; Melo, 2022).

O risco de mortalidade entre pacientes com esquizofrenia é consideravelmente maior do que na população em geral, com expectativa

de vida reduzida (Hjorthoj *et al.*, 2017; Heiberg *et al.*, 2018). Foi encontrado um risco aumentado de morte prematura por causas naturais e não naturais, sendo as doenças cardiovasculares (DCV), as doenças respiratórias e o suicídio as principais causas (Pauli *et al.*, 2023; Silva *et al.*, 2022; Pereira; Sestelo, 2022).

Embora as razões sejam provavelmente multifatoriais, abrangendo desde a vulnerabilidade genética até fatores de estilo de vida, é evidente que os efeitos adversos comuns dos AP, como obesidade, dislipidemia e diabetes, contribuem para o aumento do risco de mortalidade (Whitson *et al.*, 2021; Moraes; Noronha; Gonçalves, 2023).

Estudos sistemáticos são importantes para fornecer uma base de dados que melhor direcione as decisões baseadas em evidências na seleção do melhor tratamento individual em pacientes idosos. Embora os esquizofrenia na população idosa sejam frequentemente tratados com AP, as evidências disponíveis e ensaios clínicos ainda são limitados para fornecer dados quali e quantitativos sobre os quais possam ser feitas recomendações clínicas baseadas em evidências (Krause *et al.*, 2018).

Portanto, é necessário avaliar as consequências da escolha dos medicamentos antipsicóticos para o tratamento de pacientes idosos. Nesse sentido, o objetivo desse estudo foi investigar quais são os antipsicóticos mais utilizados por idosos com esquizofrenia e os principais efeitos adversos presentes nessa faixa etária.

## METODOLOGIA

Para esse estudo, foi realizada uma revisão integrativa. A busca foi feita nas bases de dados *PubMed* e *Science direct* utilizando os descritores “*Schizophrenia*”, “*Elderly*”, “*Antipsychotics*” com operador booleano AND. Os critérios de inclusão foram trabalhos escritos em português ou inglês publicados nos últimos 5 anos (2018-2023).

Os estudos foram excluídos pelos seguintes critérios: artigos que não apresentassem relação com o tema abordado nesta revisão, publicações duplicadas, trabalho de conclusão de curso, dissertação ou tese, resenha e resumo de congresso.

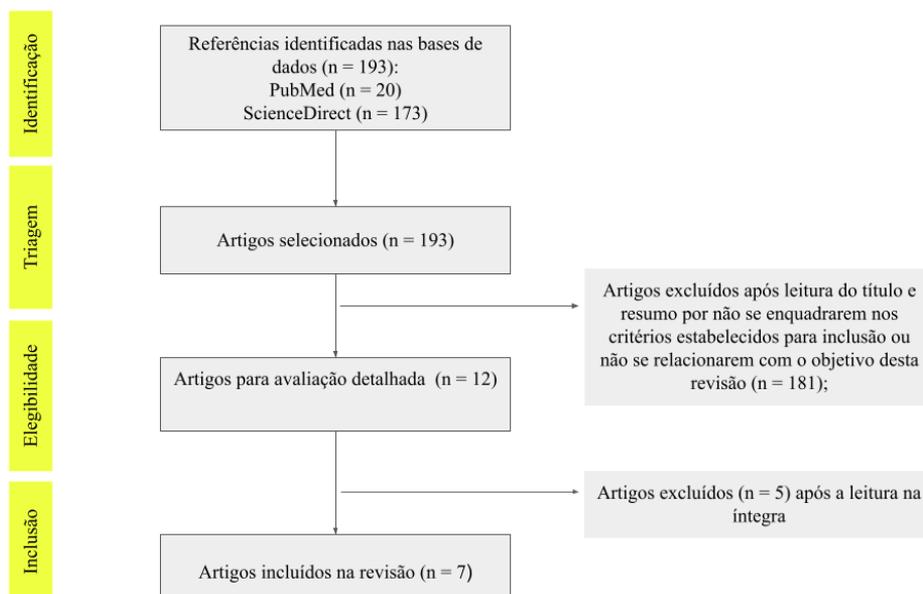
Em uma primeira etapa, os resumos das publicações foram analisados para identificar as publicações a serem revisadas com seu texto completo. Em uma segunda etapa, para os artigos selecionados, foi realizada uma leitura detalhada do texto e suas conclusões. Todos os artigos recuperados na busca foram revisados para avaliação de elegibilidade.

Para a amostra final foram registrados em uma tabela pré-projetada os seguintes dados extraídos dos estudos elegíveis: primeiro autor, ano de publicação e país, tipo de estudo, tipo de intervenção e benefícios relatados.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O fluxograma (Figura 1) abaixo apresenta o processo de seleção dos estudos incluídos. A busca inicial selecionou 193 trabalhos para análise, dos quais não foram identificadas duplicatas. Ao avaliar os títulos e resumos, 181 estudos foram excluídos por não estarem relacionados com o tema desta revisão. Dos 12 artigos submetidos à avaliação de texto completo, 7 foram incluídos na revisão final.

**Figura 1** - Fluxograma de seleção de estudos.



**Fonte:** Autores, 2023.

O presente estudo evidenciou os principais AP utilizados por idosos no tratamento da esquizofrenia e os principais efeitos adversos apontados nos estudos avaliados. Foram avaliados três estudos documentais, um ensaio clínico e duas revisões que incluíram a população idosa com idade média superior a 60 anos. Dessa forma, a síntese das evidências científicas sobre a temática pode contribuir para a implementação da intervenção na prática clínica. O quadro 1 apresenta a caracterização dos estudos incluídos nesta revisão e os medicamentos identificados.

**Quadro 1 - Caracterização dos estudos quanto aos antipsicóticos**

Primeiro autor/ Ano/País	Tipo de estudo	Objetivo	Antipsicótico identificado
Hashimoto, N. (2021), Japão	Transversal	Examinar prescrições de medicamentos psicotrópicos e investigar combinações prescritas de medicamentos psicotrópicos e antipsicóticos para esquizofrenia ou anti-depressivos para transtorno depressivo maior.	Blonanserina, levomepromazina, olanzapina, risperidona, aripiprazol, quetiapina, zotepina
Meraya, A. M. (2021), Arábia Saudita	Transversal retrospectiva	Avaliar o padrão e a prevalência da prescrição de medicamentos psicotrópicos potencialmente inapropriados para idosos em ambientes psiquiátricos ambulatoriais na Arábia Saudita, utilizando os critérios de Beers atualizados de 2015, bem como a probabilidade de polifarmácia.	Clorpromazina, Trifluperazina, Haloperidol, Flufenazina Flupentixol, Risperidona, Olanzapina, Quetiapina, Sulpirida Aripiprazol, Amisulpirida, Paliperidona Clozapina
Szatmári, B. (2020), Hungria	Estudo clínico aberto	Examinar o perfil de segurança e os requisitos de dosagem em pacientes adolescentes e idosos tratados com cariprazina.	Cariprazina
Bouali, W. (2022), Tunísia	Retrospectivo e descritivo	Avaliar a prescrição de antipsicóticos junto às pessoas hospitalizadas no meio psiquiátrico e comparar os dados da literatura	Clorpromazina, Haloperidol, Levomepromazina, flufenazina Olanzapina, Amisulprida, Risperidona

Stępień-Wyrobiec, O. (2022), Polônia	Revisão narrativa	Caracterizar as manifestações clínicas da esquizofrenia, dificuldades no diagnóstico da esquizofrenia, principalmente em pacientes com mais de 40 anos, marcadores no diagnóstico e diferenciação entre esquizofrenia e doenças neurodegenerativas em idosos, opções terapêuticas para esquizofrenia e farmacoterapia.	Clozapina cariprazina, amisulprida, asenapina
Krause, M. (2018), Alemanha	Revisão sistemática e meta-análise	Determinar quais antipsicóticos são mais eficazes que o placebo, e se existem diferenças entre antipsicóticos específicos em eficácia e efeitos colaterais.	Perfenazina, clorpromazina, trifluoperazina flufenazina, tioridazina, haloperidol, amisulprida, clozapina, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona,
Kishimoto (2019) Japão	Revisão sistemática e meta-análise	Avaliar a efetividade, eficácia e segurança comparativas entre antipsicóticos de segunda geração.	Aripiprazol, quetiapina, ziprasidona, clozapina, risperidona, lurasidona, olanzapina, paliperidona, amisulprida,.

**Fonte:** Autores, 2023.

Os AP estão entre os medicamentos psicotrôpicos mais comumente prescritos em idosos e desempenham um papel fundamental no tratamento da esquizofrenia (Odhayani *et al.*, 2017). Na farmacologia, os AP são categorizados como típicos ou de primeira geração (APPG) e atípicos ou de segunda geração (APSG), com base em seus mecanismos de ação. Os APPG bloqueiam os receptores dopaminérgicos D2, enquanto os APSG bloqueiam tanto os receptores dopaminérgicos D2 quanto os receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2A</sub> (Carnea *et al.*, 2020). Recentemente, surgiram os AP de terceira geração (APTG) que difere dos seus antecessores devido ao mecanismo de ação envolvido, pois são agonistas D2 parciais (Orzelska-Górka *et al.*, 2022). Essa variação nos mecanismos de ação resulta em perfis distintos de efeitos terapêuticos e colaterais para cada um desses grupos.

Nesta revisão, os APPG comumente utilizados pela população idosa foram clorpromazina, perfenazina, trifluoperazina, flupentixol, flufenazina, tioridazina, haloperidol, blonanserina e levomepromazina. Os APSG amplamente prescritos foram a olanzapina, quetiapina, clozapina, zotepina, risperidona, sulpirida, amisulpirida, asenapina, lurasidona, ziprasidona e paliperidona. E, os representantes dos APTG prescritos foram aripiprazol e cariprazina. Os principais efeitos adversos identificados estão relacionados a alterações metabólicas e sintomas extrapiramidais (Krause *et al.*, 2018; Kishimoto *et al.*, 2019; Szatmári *et al.*, 2020; Hashimoto *et al.*, 2021; Meraya *et al.*, 2021; Stępień-Wyrobiec *et al.*, 2022).

A manifestação de sintomas extrapiramidais resulta frequentemente em uma adesão inadequada ao tratamento antipsicótico, impactando assim o efeito terapêutico a longo prazo. O surgimento desses sintomas é uma razão comum para a interrupção do tratamento, sendo citado como o motivo de descontinuação em 28-52% dos pacientes e presente em 89% dos indivíduos que manifestam diferentes graus de resistência à aceitação da medicação. O principal objetivo no tratamento da esquizofrenia é alcançar um controle eficaz dos sintomas psiquiátricos com mínimos efeitos colaterais. Para neutralizar os sintomas extrapiramidais induzidos por antipsicóticos, os medicamentos anticolinérgicos são clinicamente empregados (Zhang *et al.*, 2022).

Os APPG são pioneiros no tratamento de esquizofrenia, a exemplo da clorpromazina pertencente a famílias das fenotiazinas. Porém, essa classe induz efeitos colaterais potencialmente perigosos para idosos como sintomas extrapiramidais recorrentes, tais como discinesia, distonia, acatisia, movimentos indesejados e elevação dos níveis de hormônio prolactina (George *et al.*, 2023; Meraya *et al.*, 2021).

Quanto aos efeitos colaterais apresentados pelos APSG como a clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, paliperidona, ziprasidona e lurasidona que são medicamentos amplamente reconhecidos como eficazes no tratamento da esquizofrenia, apesar de apresentarem um risco reduzido de sintomas extrapiramidais após o tratamento, evidências crescentes indicam a possibilidade de ganho de peso e o desenvolvimento

de uma síndrome metabólica associada ao diabetes mellitus. Essa tendência é atribuída ao bloqueio dos receptores adrenérgicos, colinérgicos e histaminérgicos pelos agentes psicoativos. O antagonismo dos receptores  $H_1$  da histamina tem sido cada vez mais relacionado à obesidade e ao ganho de peso, sendo os efeitos colaterais metabólicos mais comumente associados à clozapina e olanzapina (Hirsch *et al.*, 2017; Rognoni; Bertolani; Jommi, 2021).

Nesse contexto, o padrão de prescrição de AP apresentado está em conformidade com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esquizofrenia no Brasil (Brasil, 2014). Adicionalmente, o consenso de especialistas japoneses também recomenda a utilização de aripiprazol, risperidona, olanzapina e quetiapina como opções de primeira linha para o tratamento dessa condição (Sakurai *et al.*, 2021).

Entre os AP de segunda geração, destaca-se o uso da risperidona, que é um dos AP de segunda geração mais vendido na China, sendo eficaz no controle dos sintomas positivos da esquizofrenia, como delírios e alucinações. Contudo, o uso prolongado da risperidona está associado ao surgimento de sintomas extrapiramidais (EPS). O parkinsonismo, um tipo específico de EPS induzido pela risperidona, parece estar vinculado ao bloqueio dopaminérgico no corpo estriado (Zhang *et al.*, 2022).

Sendo o segundo antipsicótico mais prescrito (17%), superado apenas pela risperidona nos Estados Unidos, a olanzapina tem sido extensivamente utilizada no tratamento inicial da esquizofrenia, conforme evidenciado pelo estudo intitulado "Programa de Tratamento Precoce do Estudo de Recuperação Após um Episódio Inicial de Esquizofrenia (RAISE-ETP)". Neste estudo, realizado entre julho de 2010 e julho de 2012, 300 participantes foram submetidos à monoterapia eficaz com olanzapina (Meftah *et al.*, 2020).

A clozapina apesar de apresentar propriedades farmacológicas semelhantes a olanzapina, induz menos efeitos colaterais autonômicos e não está associada à agranulocitose, uma condição mais prevalente em outros antipsicóticos atípicos de segunda geração (Rehan *et al.*, 2022; Bouali *et al.*, 2022).

Uma meta-análise conduzida por Kashimoto et al. em 2019, que abrangeu dados de 59 estudos e 45.787 participantes, comparou a eficácia direta de vários antipsicóticos. Esse estudo demonstrou que a descontinuidade do tratamento devido ao aparecimento de efeitos adversos, com clozapina, olanzapina e risperidona foi menor em relação ao uso de outros antipsicóticos de segunda geração. Ainda demonstrou-se que a olanzapina apresentou índices de recaída inferiores à clorpromazina e ao haloperidol (Bouali *et al.*, 2022; Kishimoto *et al.*, 2019;).

O aripiprazol destaca-se por seu perfil de efeitos colaterais mais favorável em comparação com outros antipsicóticos, no entanto, ainda apresenta algumas limitações na forma de efeitos adversos, como acatisia, ganho de peso, agitação, insônia, ansiedade e dor de cabeça. A magnitude do ganho de peso e da síndrome metabólica associada ao aripiprazol é consideravelmente menor quando comparada à olanzapina. Adicionalmente, o tratamento com aripiprazol resulta na redução dos níveis séricos de prolactina (Rehan *et al.*, 2022; Orzelska-Górka *et al.*, 2022).

A cariprazina é um agente oralmente ativo e potente agonista parcial dos receptores D3/D2 da dopamina, com afinidade preferencial pelos receptores D3 e agonismo parcial nos receptores de serotonina. Recebeu aprovação da *Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da esquizofrenia, mania bipolar e depressão bipolar em adultos, e da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) para o tratamento da esquizofrenia em adultos. Os resultados apontam que a cariprazina foi geralmente segura e bem tolerada. Eventos adversos nas populações em idade marginal foram comparáveis aos da população adulta, com a exceção de uma incidência menor de insônia entre os jovens e a ausência de relatos de acatisia entre os idosos (Szatmári *et al.*, 2020).

Nos idosos com sintomas negativos, a clozapina e a cariprazina desempenham um papel especial, sendo a cariprazina recomendada como tratamento de primeira linha nas situações em que predominam os sintomas negativos secundários. Em caso de intolerância, é recomendado dosagens baixas de amisulprida, principalmente na presença de sintomas negativos acompanhados de sintomas depressivos. A amisulprida tem

afinidade pelos receptores D2 e D3 e tem efeito positivo em sintomas como vômitos e hiperatividade. A asenapina liga-se aos receptores de dopamina, serotonina, histamina e norepinefrina e tem um efeito maior do que a risperidona e haloperidol na redução dos sintomas negativos (Hashimoto *et al.*, 2021; Stępień-Wyrobiec *et al.*, 2022).

A hipersensibilidade aos antipsicóticos é uma ocorrência especialmente comum em pacientes idosos, sendo fundamentada em alterações na barreira hematoencefálica e disfunção da glicoproteína P. Esses fatores contribuem para um aumento na penetração direta da droga no sistema nervoso central. Adicionalmente, o envelhecimento está associado à redução na concentração de dopamina endógena, resultando em uma diminuição na atividade do sistema dopaminérgico, bem como na síntese de enzimas e precursores de dopamina. Além disso, observa-se um aumento na atividade da monoamina oxidase B, responsável pelo catabolismo da dopamina, e uma redução na concentração do transportador de dopamina, responsável por sua recaptação (Stępień- Wyrobiec *et al.*, 2022).

No caso da cariprazina, as mudanças globais observadas nos parâmetros laboratoriais clínicos foram pequenas e não clinicamente significativas. Nos parâmetros metabólicos, como colesterol total, LDL, HDL e triglicerídios, não foram registradas alterações significativas ao longo do estudo, com exceção da glicose, que aumentou no grupo de tratamento com cariprazina de uma média inicial de 104,9 mg/dL para 120,8 mg/dL no final do estudo. No grupo de tratamento com risperidona, os níveis de prolactina aumentaram de 23,6 para 62,4 ng/mL, enquanto no grupo de cariprazina, houve uma redução de 19,3 para 5,42 ng/mL (Szatmári *et al.*, 2020; Kishimoto *et al.*, 2019).

A Discinesia Tardia é um distúrbio do movimento originado pelo uso de antagonistas dos receptores de dopamina, como antipsicóticos, principalmente de primeira geração. Caracteriza-se por movimentos involuntários, como mastigação, protrusão da língua, acatisia, distonia, tiques e coreia, afetando face, tronco e membros. O envelhecimento é um fator de risco conhecido, com taxas de incidência 3 a 5 vezes superiores em pacientes com 55 anos ou mais. Os sintomas podem agravar-se com

o tempo, prejudicando a qualidade de vida, equilíbrio e coordenação, sendo especialmente preocupantes para os idosos. A pesquisa adicional é essencial para avaliar as opções de tratamento em idosos com discinesia tardia (Patterson-Lomba; Ayyagari; Carroll, 2019).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados do estudo apontam a necessidade de uma avaliação criteriosa para a prescrição de antipsicóticos na população idosa. A prescrição deve ser personalizada, com uma clara limitação temporal e avaliação regular para minimizar o aparecimento de efeitos adversos associados ao uso desses medicamentos nessa faixa etária. Os antipsicóticos atípicos, especialmente o aripiprazol, são altamente recomendados para várias situações clínicas. Apesar da necessidade de mais ensaios clínicos para respaldar essas recomendações, abordagens baseadas em consenso podem ser valiosas em cenários clinicamente desafiadores com evidências limitadas.

No contexto atual, a identificação do uso potencialmente inadequado de psicotrópicos e a polifarmácia psicotrópica em idosos são preocupantes. O risco associado ao uso inadequado de medicamentos em idosos destaca a importância de práticas adicionais de gestão da terapia medicamentosa, envolvimento de farmacêuticos especializados, sensibilização dos prescritores e demais membros da assistência e orientação dos pacientes. Programas educacionais para profissionais de saúde mental e ferramentas de apoio à decisão podem proporcionar benefícios significativos.

## REFERÊNCIAS

SILVA, Antônio Geraldo; NARDI, Antonio Egidio; DIAZ, Alexandre Paim. Programa de Educação Continuada em Psiquiatria (PEC-ABP): Temas Fundamentais. **Artmed Editora**, 2020

JANOUTOVÁ, J. et al. Epidemiology and risk factors of schizophrenia. **Neuroendocrinology Letters**, n. 37, v. 1, 1-8, 2016.

FRUTUOSO, L. P.; SOUSA, Milena Naves Alves; PORTO, Rodolfo de Melo. Sintomas Positivos E Negativos Da Esquizofrenia Como Fator Predisponente Para Distúrbios Do Sono. **Contemporânea**, v. 2, p. 3. 2022.

FRANCO, A. G., et al. Medicamentos psicotrópicos e a sua correlação com o sistema estomatognático na pandemia da covid-19: uma revisão de literatura. **Inter-American Journal of Medicine and Health**, v. 5, p. 1-12, 2022.

SABE, Michel et al. Toxicity of psychotropic drugs in patients with COVID-19: a systematic review. **General hospital psychiatry**, v. 70, p. 1-9, 2021.

COOPER, Ruth E., et al. Psychosocial interventions for people with schizophrenia or psychosis on minimal or no antipsychotic medication: A systematic review. **Schizophrenia Research**, v. 225, p. 15-30, 2020.

RODRIGUES, Jorge Magalhães, et al. Mental Health Benefits of Traditional Chinese Medicine—An Umbrella Review of Meta-analyses. **Brain Behavior and Immunity Integrative**, 100013, 2023.

HEIBERG, Ina H., et al. Total and cause-specific standardized mortality ratios in patients with schizophrenia and/or substance use disorder. **PloS one**, n. 13, v. 8, p. e0202028, 2018.

HJORTHØJ, C., et al. Nordentoft M. Years of potential life lost and life expectancy in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Psychiatry**, v. 4, p. 295, 2017.

PAULI, Éder Tiago et al. Análise da mobilidade funcional de pacientes da internação psiquiátrica através do teste timed up and go. **Epitaya E-books**, v. 1, n. 38, p. 22-33, 2023.

SILVA, Patrício Francisco et al. Esquizofrenia: aspectos etiológicos, fatores de risco associados e os impactos na educação de ensino superior. **Humanidades & Inovação**, v. 9, n. 8, p. 241-250, 2022.

PEREIRA, Joice Quelle da Silva; SESTELO, Maristela Rodrigues; DA SILVA LIMA, Carlos Tadeu. Sintomas de ansiedade e depressão em pacientes com doenças respiratórias internados em um hospital público. **Revista Baiana de Saúde Pública**, v. 46, n. 4, p. 150-166, 2022.

WHITSON, Sarah et al. Cognitive ability and metabolic physical health in first-episode psychosis. **Schizophrenia Research: Cognition**, v. 24, p. 100194, 2021.

MERAYA, Abdulkarim M. et al. Evaluation of psychotropic medications use among elderly with psychiatric disorders in Saudi Arabia. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 29, n. 6, p. 603-608, 2021.

MORAES, Allana Almeida; NORONHA, Ana Paula Porto; GONÇALVES, André Pereira. Avaliação psicológica de idosos. **Editora Vozes**, 2023.

CASTRO, Camila Menezes Sabino et al. Influência da escolaridade e das condições de saúde no trabalho remunerado de idosos brasileiros. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, p. 4153-4162, 2019.

MORENO, André L.; MELO, Wilson V. Casos Clínicos em Saúde Mental: Diagnóstico e Indicação de Tratamentos Baseados em Evidências. **Artmed Editora**, 2022.

KRAUSE, Marc et al. Medicamentos antipsicóticos para pacientes idosos com esquizofrenia: uma revisão sistemática e meta-análise. **Neuropsicofarmacologia Europeia**, v. 28, n. 12, pág. 1360-1370, 2018.

ODHAYANI, Abdulaziz et al. Potentially inappropriate medications prescribed for elderly patients through family physicians. *Saudi J Biol Sci.* v. 24, p.

200-207, 2017 ORZELSKA-GÓRKA, Jolanta, et al. New atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia and depression. **International Journal of Molecular Sciences**, n.. 23, v. 18, p. 10624, 2022,

PATTERSON-LOMBA, Oscar; AYYAGARI, Rajeev; CARROLL, Benjamin. Risk assessment and prediction of TD incidence in psychiatric patients taking concomitant antipsychotics: a retrospective data analysis. **BMC neurology**, v. 19, p. 1-10, 2019.

CERNEA, Simona, et al. Pharmacological management of glucose dysregulation in patients treated with second-generation antipsychotics. **Drugs**, 2020, 80: 1763-1781.

GEORGE, Preethy et al. Ciclos de reforma na história do tratamento da psicose nos Estados Unidos. **SSM-Saúde Mental**, v. 3, p. 100205, 2023.

HIRSCH, Lauren, et al. Second-generation antipsychotics and metabolic side effects: a systematic review of population-based studies. **Drug safety**, 2017, 40: 771-781.

ROGNONI, Carla; BERTOLANI, Arianna; JOMMI, Claudio. Second-generation antipsychotic drugs for patients with schizophrenia: systematic literature review and meta-analysis of metabolic and cardiovascular side effects. **Clinical Drug Investigation**, v. 41, p. 303-319, 2021.

ZHANG, Kai et al. Efficacy and safety of prophylactic use of benzhexol after risperidone treatment. **Heliyon**, v. 9, n. 3, 2022.

MEFTAH, Amir M., et al. New discoveries for an old drug: a review of recent olanzapine research. **Postgraduate medicine**, v. 132, p. 80-90, 2020.

REHAN, Syeda Tayyaba, et al. Samidorphan/olanzapine combination therapy for schizophrenia: Efficacy, tolerance and adverse outcomes of regimen, evidence-based review of clinical trials. **Annals of Medicine and Surgery**, 104115, 2022,

KISHIMOTO, Taishiro, et al. Long-term effectiveness of oral second-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and related disorders: a systematic review and meta-analysis of direct head-to-head comparisons. **World Psychiatry**, v. 18, p. 208- 224, 2019.

REHAN, Syeda Tayyaba, et al. Samidorphan/olanzapine combination therapy for schizophrenia: Efficacy, tolerance and adverse outcomes of regimen, evidence-based review of clinical trials. **Annals of Medicine and Surgery**, 104115, 2022.

SZATMÁRI, Balázs et al. Cariprazine safety in adolescents and the elderly: analyses of clinical study data. **Frontiers in Psychiatry**, v. 11, p. 61, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria MS nº 1203, de 4 de novembro de 2014. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Esquizofrenia**, 2014.

SAKURAI, Hitoshi et al. Pharmacological treatment of schizophrenia: Japanese expert consensus. **Pharmacopsychiatry**, v. 54, n. 02, p. 60-67, 2021.

STĘPIEŃ-WYROBIEC, Olga et al. Crossroad between current knowledge and new perspective of diagnostic and therapy of late-onset schizophrenia and very late-onset schizophrenia-like psychosis: An update. **Frontiers in Psychiatry**, v. 13, p. 1025414, 2022.

HASHIMOTO, Naoki et al. Características das prescrições de alta para pacientes com esquizofrenia ou transtorno depressivo maior: evidências do mundo real do projeto de tratamento psiquiátrico Eficácia das Diretrizes para Divulgação e Educação (EGUIDE). **Jornal Asiático de Psiquiatria**, v. 102744, 2021.

BOUALI, Walid et al. Antipsychotic prescription amongst the elderly. **La Tunisie Medicale**, v. 100, n. 11, p. 782-787, 2022.